

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1540

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Julie MEILLEROUX
Interne des Hôpitaux

Le 27 juin 2016

EVALUATION DE LA QUALITE DES CRITERES
ANATOMOPATHOLOGIQUES ET DE LA REALISATION DES TESTS
MOLECULAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS
COLORECTAUX

Etude observationnelle portant sur 2067 patients pris en charge en
Midi-Pyrénées et Aquitaine en 2010

Directeur de thèse : Professeur Janick SELVES

JURY

Président :	Madame le Professeur M. COURTADE-SAIDI
Assesseur :	Monsieur le Professeur P. BROUSSET
Assesseur :	Madame le Professeur J. SELVES
Assesseur :	Madame le Professeur R. GUIMBAUD
Suppléant :	Monsieur le Professeur G. PORTIER
Membre invité :	Madame le Docteur P. GROSCLAUDE
Membre invité :	Madame le Docteur G. BELLEANEE
Membre invité :	Madame le Docteur M. DANJOUX DE VOLONTAT



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B.	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTÉ	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie	P.U.	
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie	M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique	M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologique	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologique	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme MAZEREUEW Juliette	Dermatologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
Mme HANAIRE Héliène (C.E)	Endocrinologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROSTAING Lionel (C.E)	Néphrologie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DUGUET Anne-Marie	Médecine Légale	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	Mme LEOBON Céline	Cytologie et histologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LEPAGE Benoit	Bio-statistique
M. MONTOYA Richard	Physiologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB Janie	Biochimie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. TKACZUK Jean	Immunologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie		
M. TAFANI Jean-André	Biophysique		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement	M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire	Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry
Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BISMUTH Michel
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge

A notre Maître et Présidente du jury,

Madame le Professeur Monique COURTADE SAIDI

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Anatomie pathologie et Histologie-Cytologie

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et je vous en suis très reconnaissante.

J'ai un profond respect pour le travail que vous faites et pour votre dévouement pour l'enseignement et la recherche. Je suis très heureuse de pouvoir poursuivre ma formation à vos côtés. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Pierre BROUSSET

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Anatomie pathologie et Histologie-Cytologie

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury, et de juger mon travail.

J'ai eu la chance de bénéficier de votre enseignement et de votre savoir, tout au long de mon internat, et je vous en suis très reconnaissante. Merci de me permettre de pouvoir continuer à travailler dans votre service. Soyez assuré de mon plus profond respect.

Madame le Professeur Janick SELVES

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Anatomie pathologie et Histologie-Cytologie

Merci pour ce travail, que vous m'avez confiée et qui disons-le s'est parfois avéré un peu plus difficile que ce que l'on pensait. Je suis heureuse d'avoir pu mener ce projet à terme avec vous. Je vous remercie pour votre disponibilité, nos longues séances de discussion sur le sujet et pour vos encouragements. Merci également pour votre soutien tout au long de mon cursus et de continuer chaque jour à m'enseigner ce vaste domaine qu'est la pathologie digestive. Soyez assurée de ma sincère gratitude.

Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Oncologie médicale

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et de juger ce travail.

Votre expertise sur le sujet et votre sentiment en tant que clinicienne sont pour moi indispensables. Soyez assurée de toute ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

Monsieur le Professeur Guillaume PORTIER

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chirurgie Digestive

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Votre analyse sur le sujet est d'une grande importance du fait de vos compétences dans le domaine. J'espère que vous ne me tiendrez pas rigueur de ne pas avoir poursuivi sur la voie de la chirurgie digestive. Soyez assuré de mon plus profond respect.

Madame le docteur Pascale GROSCLAUDE

Praticien Hospitalier

Registre des Cancers du Tarn

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail qui n'aurait pu être réalisé sans votre aide. Merci pour toutes ces réunions « projet EvaCCoR » qui m'ont éclairée sur le monde obscur des statistiques même s'il me reste encore beaucoup à apprendre. Merci pour vos conseils avisés et pour avoir pris le temps de me relire. Soyez assurée de toute ma reconnaissance et de tout mon respect.

Madame le Docteur Geneviève BELLEANNEE

Praticien Hospitalier

Anatomie et Cytologie pathologique, CHU Haut-Lévêque, Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, auquel vous avez grandement participé. Votre analyse sur le sujet est d'une grande importance, du fait de vos compétences et de votre expertise dans le domaine. En espérant avoir la chance de travailler de nouveau avec vous. Soyez assurée de ma reconnaissance et de tout mon respect.

Madame le Docteur Marie DANJOUX DE VOLONTAT

Praticien Hospitalier

Anatomie pathologie et Histologie-Cytologie

Marie, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de juger mon travail. Merci pour ton enseignement, ta gentillesse et ta disponibilité, tout au long de mon internat. Je suis heureuse de pouvoir poursuivre ma formation à tes côtés. Soit assurée de ma plus sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

Merci, à tous ceux qui ont participé à ce travail,

A tous les membres du réseau Oncomip, Karine, merci pour ton aide précieuse et ton sens de l'organisation, ce fut un plaisir de pouvoir travailler avec toi, Edvie, les colloïdes n'auront plus de secrets pour toi, Jérôme, merci d'avoir stocké les comptes rendus dans ton bureau le temps de ma relecture, Sébastien merci d'avoir recréé autant de nouvelles variables dans la base de données, Marce, un immense merci pour ton aide dans ce travail et pour les nombreuses analyses statistiques réalisées.

Et encore un grand merci à Pascale pour sa relecture.

Merci aux membres du réseau de cancérologie d'Aquitaine, m'ayant permis de compléter ce recueil et merci à Bénédicte Gauchet.

A mes proches,

A ma petite sœur Carole, tellement importante pour moi. A toutes ces belles années partagées et à toutes nos petites chamailleries, pas les orteils, pas les orteils !!! Merci de m'avoir toujours soutenue et épaulée. Et n'oublie pas que tu es une super NANA !!! Belle, intelligente, gentille courageuse, bon par contre trop souvent injoignable au téléphone... je suis vraiment très très fière de toi, et je t'aime comme une petite cerise que les oiseaux m'ont laissée ☺

A mes parents, merci pour tout ce que vous faites pour Carole et moi, depuis tant d'années, pour votre éducation, les valeurs que vous nous transmettez, votre soutien sans faille, et pour nous avoir toujours poussées à réussir. Maman, merci pour tout ton amour et tout ce que tu as toujours fait pour nous, j'admire ton sens du devoir, ta sincérité et ta gentillesse. Merci de m'avoir toujours soutenue et d'être toujours présente au bout du fil le soir quand je sors du boulot. Papa, merci de m'avoir dit un jour, tu verras les études de médecine c'est sympa, merci de m'avoir toujours soutenue et pour tes mots réconfortants dans les périodes de doute, je t'admire tellement. Je vous aime fort tous les deux et merci de prendre soin de Poopy!!!

A toute la famille, à mes grands-parents papy Dédé et mamie Eliane, mamie Jeanine et papy Louis, merci de nous avoir si souvent gardées en vacances Carole et moi, que de bons souvenirs.

Aux parisiens, Martine et tonton Alain, à ces visites dans la capitale, ces sorties théâtre, ciné, bon piscine et pilate un peu moins je le reconnais, on remet ça l'année prochaine.

A la famille Lassoze, Philippe et Jocelyne toujours prêts à traverser la France entière pour un anniversaire ou une soutenance de thèse, à mes cousins, Simon alias Géant vert et son fameux pyjama (et oui il te poursuit), à Ululu le BG, futur business man de la famille, à ma petite Sarah et ma première petite fillote, je vous aime tous vachement beaucoup.

Aux Toulousains, Pierre et Alix, merci pour ces petits apéros d'après boulot. A mes trois cousines, Laure ma bichette, et son Gnougou (désolée Arnaud), à tous nos souvenirs d'enfance, aux jumelles, Claire il faut qu'on fasse cette soirée sushis, Camille, quand est ce qu'on se remet à la course ?

« Aux gars » du sud et occasionnellement des Pyrénées, Isa et Christophe, et ma petite Jenna, la petite dernière de la famille merci pour ces petits weekends à Mauléon Barousse, ☺

Aux Dudu, Patick, Flo, Maud et Mathilde, à toutes ces années de ski, 16h35, allez on a encore le temps pour un ou deux petits Mont Vallon !!!

A mes copines d'enfance, Jess, ma copine de maternelle, merci d'avoir toujours partagé tous les moments importants de ta vie avec moi, ton mariage, la naissance des filles Léane ma petite filleule, Apolline, et bien sûr merci à toute la famille Quenault. Lolotte, Fanny, Anne-Claire et Clem, les copines d'école et de lycée.

Aux Limougeauds, et à mes supers copines (et copains) de fac, ma Evy, à tous ces fous rires et ces bons moments et Andiamo Sicilia ! Marie toujours présente et toujours là pour remonter le moral, et à sa petite famille, Lolo tu préfères, trouver l'anecdote du Sida ou... ?, petit Arthur et le futur baby. A Fannette et Simon, aux weekends Bordelais, aux vacances au ski, Fannette j'espère que tu ne m'en veux plus ; ma Chachou, à toutes nos soirées passées ensemble parfois en mode radar il faut le reconnaître. A ma Sosso, et son petit accent du sud, il faut vraiment qu'on se voit plus souvent à Toulouse. A Rousti, le montagnard et amateur de thé et de chocolat de la bande, à Marine, ma voisine de groupe D en anglais, Seb, Mélo, ma belle blonde, Claire Morel, Julianne et sa petite famille, Thomas (la prochaine bière ??), Martin et Astrid ma voisine de partiels durant toutes ces années, Anne et tous les autres.

A mes co-internes dont beaucoup sont à présent des amis, Claire, merci pour ton soutien durant l'écriture et à ton aide précieuse sur Zotero et Word, Camille, à un semestre purpanais de fou et à ces longues discussions de fin de journée autour d'une petite bière à l'internat. Gwendo, merci pour ces soirées thèse IUC, à un plateau sushi love et une soirée improvisée dans le hall, la prochaine, on tente le karaoké, Aurore, à notre futur assistanat ensemble. Anne-Charlotte, ma petite poulette, merci pour ces soirées sushis devant des émissions dont nous tairons le nom, à Sarah, euh c'est pas possible ça n'ouvre qu'à 23h, mais elles sont où ces cascades ??? Laure, sa bonne humeur et son franc parlé, non Julie il n'y a pas 27 lettres dans l'alphabet. Charlotte, son enthousiasme et sa joie de vivre, Quentin, on aura jamais pu être co-interne ensemble, Seb le petit prince de l'hémato. Cécile, merci pour le muffin d'anniversaire, Claire, et sa bonne humeur, Alix toute discrète et toute mimi, Gabrielle, toujours prête à rendre service, Justine, ne te laisse pas trop influencer par Séb et Lisa, Limoges power !!! Lise, Pierre-Olivier et Marine, on vous compte bientôt dans l'équipe ?

Aux nouveaux et moins nouveaux assistants, Audrey, merci pour ton soutien et nos longues discussions dans ton bureau autour de la thèse et bientôt de choses bien plus sympa, à une belle année à venir ☺, Fabrice, l'ancien Limougeaud, Maxime, mon premier co-interne d'anapath, avec Youri le maître de la macro, Thibaut revenu à Toulouse, et Romain, mais non je ne t'en veux plus.

Aux ch'Tarbais, ma Chacha et son Xavier, à nos soirées Tarbaises et Parisiennes, Jeanne, Jeanine, la meilleure organisatrice de courses que j'ai rencontré, Johanna et nos soirées

Bayonnaises, avec Aline, Pierre et Vincent, ah mince les hortensias, Caro, Lénore, Bastien, Rémi et tous les autres.

Aux Toulousains, Virginie, la saison des sorties comptoir à la une est lancée. A la bande de la rue de la vienne, Arnaud, Clélia, Mika, Aurélien, Valé, Luc, Gui et les cousines bien sûr, à ces soirées au Manoir Meilleroux. Les filles de la coloc de la rue du Taur, Marie, toujours partante pour un verre ou un basket, Camille, Julie et Cécile. Léo, Sophie et Pauline devenus des amis.

Aux Parisiens, Camille, mais quelle arnaque ces escaliers, Axelle et sa joie de vivre, Sarah, Aurélie, Tommy, Carole, et bien sûr mon coloc Romain, merci de m'avoir supportée pendant 6 mois.

Aux anciens de Ranguel, Yolaine, et nos tisanes les pieds dans l'eau, ma Cambon, à un nouvel an mémorable à Prague, Béné ma voisine de chambre, Olivia, Laureline, Clément et Anne, Momo, Nico et re Marie, quand est ce qu'on refait un petit match de basket à Pech David ???

A l'ensemble des services où je suis passée,

Au service de chirurgie digestive d'Albi où tout a commencé, Dr Chaubard, Valentine, David et toute l'équipe, merci de m'avoir soutenue dans mon choix.

Au service de Tarbes, Madame Siani, Anne-Marie, merci pour ta gentillesse, Helena, à quand un tour d'avion ? Babe, Evelyne, Marie, Corinne, Audrey, Annette et Gilbert, merci pour ce super semestre et promis je vous envoie une photo !

Au service de Saint Antoine, Pr Fléjou, Magali, Bettina, Dominique, Nadia, Caroline, Pascale, Maryam et toute l'équipe, merci pour votre accueil.

Au service de génétique, à mes co-internes Julie, Pierre, Olivier. Elise, Sandy, Vera, Véro, et l'ensemble du service.

Et bien sûr, au service d'Anatomie Pathologique de l'IUCT, à l'ensemble des médecins, Monique, Céline, Solène, Dominique, Flo (à quelques petites soirées bien sympa), Laurence, Béatrice, Camille (merci pour ton soutien durant l'écriture), Nada (un café sur le port de Royan prochainement ?), Emilie (la super chef, promis maintenant je serai opérationnelle), Marie, Janick (encore merci pour tout), Pr Brousset, Emmanuelle, Isabelle R, Anne, Isabelle D, Marie Laure, Magali. Véro, Sophie, Raphaëlle, Eliane, merci pour ce super semestre à Claudius, à Philippe, et toutes ces blagues dont je n'arrive toujours pas à en retenir la moitié

et à comprendre l'autre. A ceux qui ont quitté le service, Madame Escourrou, Magali, Céline, Caro, Laetitia.

Cathy, à qui l'on pense très souvent.

Madame Delisle, merci de m'avoir accueillie dans votre service pour mon premier semestre d'anapath.

A Nadia et toutes nos discussions pas toujours très philosophiques, Samira, ta bonne humeur est contagieuse, Katia, Marion, Estelle, François-Xavier, David, Doriane.

A l'ensemble des techniciens, Virginie, Aurélia (merci pour ton soutien), Chantal S (toujours efficace), Sylvie (j'attends toujours mes chaussettes), Sophie D, Armelle, Mireille, Evelyne, Ben, Marion, Devy, Novela, Anaïs, Marie, Marylène, Gisèle, Michelle, Danielle, Isa, Chantal, Brigitte, Ghislaine, Marion, Marjorie, Flavien, Thomas, Nicolas, Julien, Charley, Sophie L, Gabrielle, Mélanie, Lucie, Justine, Jessica, Arielle, Laurence et Audray (merci pour la photo de dernière minute), Cécile, Céline, Emma, Christelle, Marie-Christine, Charlène, Elodie, Emilie, Anne, Maryse, Nadine, Stéphanie, Alix et Adrian, merci à tous pour votre gentillesse, votre aide à la macro, votre patience en immuno et aux rendus.

A toutes les secrétaires, Marie-Jo (non ce n'est pas moi qui est bloqué Diamic), Sandrine, Virginie, Pascale, Yolande, Dounia, Hélène, Marie-France et Delphine, merci pour votre disponibilité.

Aux cadres du service Mmes, Béatrice Monestier et Myriam Marty

Aux filles du CRB, Falek, Sophie P, Christelle, Sophie A, Céline, Lisa

A l'équipe de recherche de Ranguel, Najat, Yvan et Serge.

A Laurence et Loubna du SBEC.

**EVALUATION DE LA QUALITE DES CRITERES
ANATOMOPATHOLOGIQUES ET DE LA REALISATION DES TESTS
MOLECULAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCERS
COLORECTAUX**

**Etude observationnelle portant sur 2067 patients pris en charge en
Midi-Pyrénées et Aquitaine en 2010**

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	5
INTRODUCTION	7
GENERALITES	8
1. Rappels anatomiques	8
1.1. Le côlon.....	8
1.2. Le rectum.....	9
2. Histologie normale de la paroi colique et rectale	11
3. Le cancer colorectal	12
3.1. Données épidémiologiques.....	12
3.2. Oncogenèse.....	14
3.3. Aspect macroscopique et topographie des CCR.....	20
3.4. Types histologiques.....	21
3.5. Stade pTN.....	23
3.6. Autres facteurs pronostiques histologiques.....	27
3.7. Prise en charge thérapeutique des CCR.....	34
4. Les marqueurs moléculaires dans les cancers colorectaux	38
4.1. Statut RAS et traitement anti-EGFR.....	39
4.2. La détermination du statut MMR.....	41
5. Les données indispensables au compte-rendu anatomopathologique	46
MATERIELS ET METHODES	50
1. PROJET EVACCOR	50
1.2. Sélection de la population et échantillonnage.....	51
1.3. Recueil des données et saisie.....	51
1.4. Protection des données et déclaration à la CNIL.....	52
2. TRAVAIL PERSONNEL	53
2.1. Sélection des populations.....	53
2.2. Caractéristiques des populations étudiées.....	54

2.3.	Evaluation des critères anatomopathologiques indispensables sur les CRAP.....	54
2.4.	Etude de corrélation des facteurs pronostiques associés à la prescription d'un traitement adjuvant chez les patients de stade II	59
2.5.	Evaluation de la réalisation des tests moléculaires.....	60
2.6.	Analyses statistiques.....	62
RESULTATS	63
1.	Caractéristiques des populations étudiées	63
2.	Evaluation des critères anatomopathologiques indispensables sur les CRAP	65
2.1.	Taux de renseignement des items indispensables.....	65
2.2.	Comparaison du taux de renseignement des items entre compte-rendu standardisé et non standardisé en Midi-Pyrénées.....	65
2.3.	Evaluation de la qualité de renseignement des critères anatomopathologiques	67
3.	Facteurs associés à la prescription de chimiothérapie adjuvante chez les patients de stade II	76
4.	Réalisation des tests moléculaires	79
4.1.	Recherche de mutations KRAS	79
4.2.	Test MSI.....	82
DISCUSSION	84
PERSPECTIVES	96
CONCLUSION	98
BIBLIOGRAPHIE	100
ANNEXES	111

LISTE DES ABREVIATIONS

ADK : adénocarcinome
ADN : acide désoxyribonucléique
AJCC: American Joint Committee on Cancer
CAP: College of American Pathologists
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer
CCR: cancer colorectal
CRAP : compte-rendu anatomopathologique
CROP : compte-rendu opératoire
dMMR: déficient MisMatch Repair
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor
EvaCCoR : Evaluation des cancers colorectaux
IHC: immunohistochimie
INCa : Institut National contre le Cancer
KRAS: Kirsten Rat Sarcoma
MLH1: mut L homologue 1
MSH2: mut S homologue 2
MSH6: mut S homologue 6
MSI : Microsatellite instability (IMS : instabilité microsatellitaire)
MSS : Microsatellite stability
PMS2: postmeitotic segregation increased 2
pMMR : proficient MisMatch Repair
NSP : données non précisées
NS : non significatif
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
RER : Replicative Error
RCT : radiochimiothérapie
SFP : Société Française de pathologie
UICC: Union for International Cancer Control

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Côlon :.....	8
Figure 2: Mésorectum et fascia recti	10
Figure 3: Histologie de la paroi colique et de la muqueuse colique	11
Figure 4 : A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis : Fearon and Vogelstein.....	15
Figure 5: Représentation du système MMR	16
Figure 6 : Localisation des CCR.....	20
Figure 7: Types histologiques	23
Figure 8 : Photographie issue de l'article de Frankel et al.	25
Figure 9 : Stade selon la 7ème édition TNM (AJCC/UICC).....	26
Figure 10: Grade de différenciation.....	27
Figure 11: Emboles et engainements périnerveux.....	28
Figure 12 : Réaction Lymphocytaire	30
Figure 13 : Mode d'infiltration et "Tumor Budding".....	32
Figure 14 : Voies d'activation du récepteur à l'EGF.....	40
Figure.15: "Hot-spot" des mutations de KRAS.....	41
Figure 16: IHC des protéines MMR	43
Figure 17 : Profil d'instabilité microsatellitaire	44
Figure 18 : Items minimaux pour le compte-rendu d'Anatomopathologie.....	48
Figure 19: Grille de recueil : partie : type histologique.....	55
Figure 20: Grille de recueil : Niveau d'infiltration.....	56
Figure 21: Grille de recueil : partie : synthèse TNM.....	56
Figure 22 : Répartition des types histologiques dans la cohorte "opérée".....	68
Figure 23: Traitement anti-EGFR en fonction du résultat KRAS chez les patients métastatiques	81
Figure 24: Indication du test MSI.....	83

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux indicateurs épidémiologiques du cancer colorectal en 2012 (INCa).....	13
Tableau 2 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer colorectal.....	14
Tableau 3 : Grade de différenciation OMS	27
Tableau 4 : Critères de qualité d'exérèse du mésorectum.....	33
Tableau 5 : Caractéristiques des patients de la cohorte EvaCCoR et des patients opérés.....	64
Tableau 6 : Taux de renseignement global dans la population opérée et par région des items indispensables dans le CRAP et comparaison en Midi-Pyrénées entre le compte-rendu standardisé et non standardisé.....	66
Tableau 7 : Concordance entre les types histologiques figurant dans la conclusion du CRAP et ceux évalués après relecture du CRAP en Midi-Pyrénées	69
Tableau 8 : Corrélation type histologique et grade de différenciation	70
Tableau 9 : Tableau de concordance entre le niveau d'infiltration tumorale de la paroi et le stade pT ou ypT.	72
Tableau 10 : Analyse des facteurs influençant le nombre de ganglions analysés.	74
Tableau 11 : Renseignements de l'intégrité du mésorectum dans les CRAP et les CROP	75
Tableau 12 : Tableaux de concordance entre l'intégrité du mésorectum renseignée par le pathologiste et par le chirurgien.....	75
Tableau 13 : Renseignements de la mesure de la marge circonférentielle dans les tumeurs du rectum..	78
Tableau 14 : Facteurs associés à la prescription de chimiothérapie chez les patients de stade II	78
Tableau 15 : Proportion de tests moléculaires réalisés.....	79
Tableau 16 : Recherche de la mutation KRAS en fonction du statut métastatique.....	80

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) est la 3^{ème} localisation cancéreuse la plus fréquente et la 2^{ème} cause de mortalité par cancer après celui du poumon. Il reste donc encore aujourd'hui un problème de santé publique. Son principal traitement consiste en une résection chirurgicale carcinologique.

Le pathologiste a par la suite un rôle primordial dans l'analyse des pièces d'exérèse de cancers du côlon ou du rectum et doit s'attacher à rechercher et à décrire un certain nombre de critères histopronostiques indispensables pour une prise en charge thérapeutique optimale des patients.

Pour aider les pathologistes dans cette mission l'Institut National du Cancer (INCa) et la Société Française de Pathologie (SFP) ont publié en 2009, des recommandations concernant les données anatomopathologiques minimales à renseigner dans les comptes rendus des pièces d'exérèse de cancers colorectaux. Ces données peuvent être renseignées sous la forme d'un texte libre ou sous forme plus standardisée (grille ou texte structuré).

A l'heure actuelle, très peu d'études se sont attachées à analyser l'application en pratique courante de ces recommandations.

En 2010, les réseaux de cancérologie d'Aquitaine et de Midi-Pyrénées, en collaboration avec les Centres de Coordination en Cancérologie (3C) ont souhaité évaluer la qualité et la pluridisciplinarité de la prise en charge initiale des patients atteints de CCR, au sein d'une étude observationnelle rétrospective et multicentrique : l'étude EvaCCoR (Evaluation des Cancers Colorectaux). Ce recueil ayant permis de collecter des données anatomopathologiques sur près de 2000 cas, il nous a semblé utile d'évaluer l'application de ces recommandations et d'essayer d'identifier les difficultés rencontrées par les pathologistes afin de proposer des actions correctives si nécessaire.

D'autre part, il existe peu de données concernant la réalisation des tests moléculaires prescrits en population générale et leurs réelles implications thérapeutiques.

Cette étude nous a permis de recueillir des données concernant les deux biomarqueurs moléculaires réalisés à visée sanitaire dans les CCR, la recherche de mutations du gène *KRAS*, facteur prédictif de réponse aux anti-EGFR et l'évaluation du statut MSI (MicroSatellite Instability) marqueur permettant de dépister le syndrome de Lynch. Nous avons pu étudier ces données et observer quelles étaient les pratiques courantes concernant leur réalisation et leur impact thérapeutique dans cette cohorte.

GENERALITES

1. Rappels anatomiques

Anatomiquement le cadre colique et le rectum peuvent être séparés en plusieurs segments ayant des fonctions, une vascularisation et des rapports avec les structures adjacentes différents, spécifiques à chaque segment. Ces connaissances anatomiques permettent d'adapter la prise en charge selon la localisation tumorale et explique qu'une tumeur du côlon droit ne soit pas prise en charge de la même manière qu'une tumeur du bas rectum.

1.1.Le côlon

1.1.1. Situation anatomique et rapports

Le côlon forme un cadre entourant le jéjunum et l'iléon (*Figure 1*). Il débute dans la fosse iliaque droite par le cæcum et l'appendice, se poursuit par le côlon ascendant, du flanc droit jusqu'à l'hypochondre droit. Sous le foie, il tourne vers la gauche, formant l'angle colique droit (angle hépatique), puis il traverse l'abdomen jusqu'à l'hypochondre gauche, devenant le côlon transverse. À ce niveau, juste sous la rate, le côlon tourne vers le bas, formant l'angle colique gauche (angle splénique, plus haut que l'angle droit) et se poursuit par le côlon descendant à travers le flanc gauche jusqu'à la fosse iliaque gauche. Il devient alors le côlon sigmoïde et pénètre dans la partie supérieure de la cavité pelvienne, puis se prolonge le long de la paroi postérieure du pelvis par le rectum.

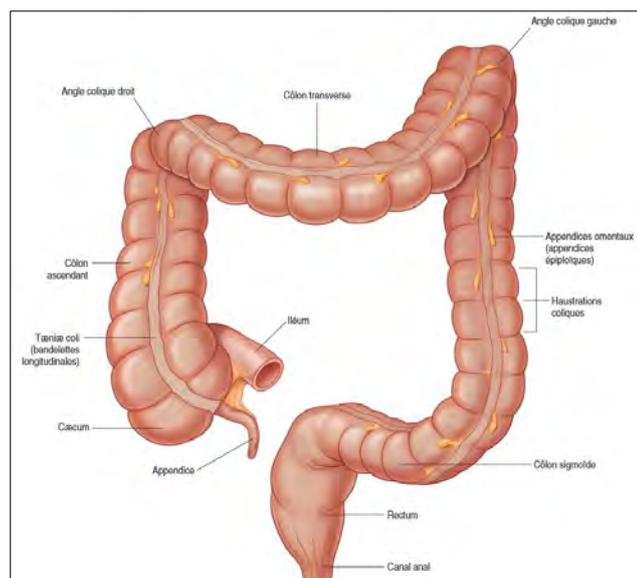


Figure 1: Côlon : Source : Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake

Le côlon entièrement intrapéritonéal, est recouvert par le feuillet viscéral du péritoine, d'où des lames formées par la réunion de deux feuillets péritonéaux viscéraux (mésos) permettent de le raccorder à la paroi. Le mésocôlon transverse permet ainsi de séparer la cavité abdominale en étage sus-mésocolique et sous-mésocolique.

A l'étage sous-mésocolique, le côlon droit est fixé par le mésocôlon ascendant à la paroi postérieure, le côlon transverse est mobile relié à la paroi par le mésocôlon transverse et le côlon descendant fixé à la paroi par le mésocôlon descendant. Le côlon sigmoïde décrit une large boucle dans le pelvis et se termine au niveau de la troisième vertèbre sacrée, descendant plus ou moins bas dans le cul de sac de Douglas. Cette dernière portion colique est mobile autour de deux racines renfermant les vaisseaux.

1.1.2. Drainage lymphatique

Le drainage lymphatique se fait par des nœuds lymphatiques le long des artères jusqu'à leur origine. Ils se répartissent en cinq groupes : épicolique (au contact de la paroi intestinale), paracolique (au contact de l'arcade bordante), intermédiaire (le long des pédicules), principal (à l'origine des branches coliques sur l'artère mésentérique) et central (périoraorto-cave, à la face postérieure de la tête du pancréas).

1.2. Le rectum

1.2.1. Situation anatomique et rapports

Le rectum fait suite au côlon sigmoïde. Il est moulé sur la concavité sacrée, médian et globalement vertical dans un plan frontal d'où son nom (rectum en latin veut dire droit). Il commence en regard de S3, et est dépourvu de bandelettes d'haustation et d'appendice omental, ce qui le différencie du côlon. Long de 15 cm, le rectum a une partie supérieure recouverte de péritoine viscéral (partie péritonisée) et une partie non péritonisée (partie sous-péritonéale). Le rectum peut être divisé en trois parties en fonction de la distance par rapport à la ligne pectinée (ou bord supérieur du sphincter) :

- le haut rectum, étendu de 7 à 15 cm du bord supérieur du sphincter, soit de 10 à 18 cm de la marge anale.

- le moyen rectum, étendu de 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter, soit de 5 à 10 cm de la marge anale ;
- le bas rectum, à moins de 2 cm du bord supérieur du sphincter, soit moins de 5 cm de la marge anale ;

Le rectum dans sa partie sous-péritonéale est situé au sein d'une loge conjonctivo-adipeuse. Le tissu cellulo-lymphatique qui entoure le rectum au sein de la loge est appelé le mésorectum. Il contient les lymphatiques et les branches de division des vaisseaux et des nerfs à destinée rectale. Le mésorectum est développé sur les trois quarts de la circonférence du rectum sous-péritonéal, en arrière et latéralement jusqu'à 2 à 3 cm de la jonction ano-rectale. La face antérieure du rectum sous-péritonéal et les 2 ou 3 derniers centimètres du rectum pelvien sont habituellement dépourvus de tissu graisseux.

Le mésorectum est entouré d'une enveloppe fine mais pas toujours individualisable, appelée feuillet viscéral du fascia pelvien ou fascia recti, dont l'intégrité lors d'une résection rectale est le garant d'une exérèse complète du mésorectum (*Figure 2*).



Figure 2: Mésorectum (étoile) et fascia recti (flèche)

1.2.2. Drainage lymphatique

Les vaisseaux lymphatiques se forment à partir des plexus lymphatiques situés dans la paroi rectale sous la muqueuse rectale et anale. Ils gagnent alors les ganglions péirectaux situés dans le mésorectum. Le drainage lymphatique du rectum est satellite des artères et se fait,

pour la plus grande partie du rectum, dans le mésorectum en remontant vers l'artère mésentérique inférieure via l'artère rectale supérieure.

2. Histologie normale de la paroi colique et rectale

La paroi colique et la paroi rectale sont sensiblement identiques et sont constituées chacune de quatre couches (*Figure 3a*):

- La muqueuse (épithélium + chorion + musculaire muqueuse) (*Figure 3b*) ;
- La sous-muqueuse ;
- La musculuse ;
- La sous-séreuse (côlon), le mésorectum (rectum) ;

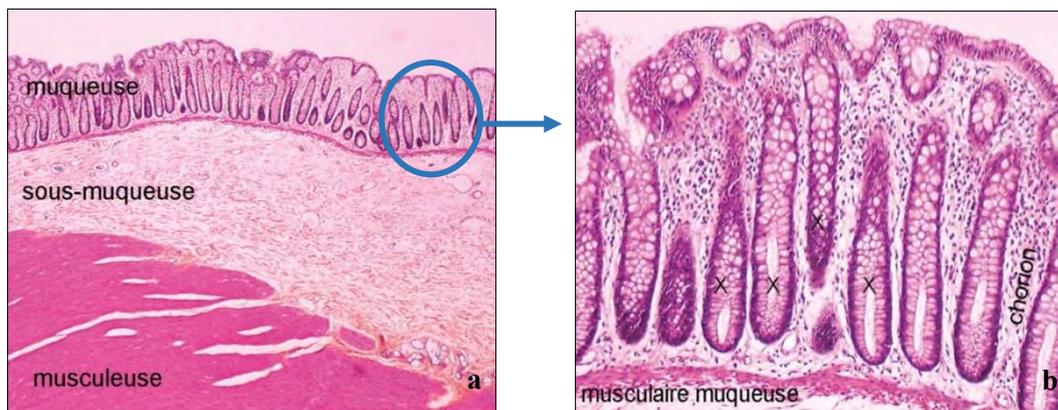


Figure 3: Histologie de la paroi colique (a) et de la muqueuse colique (b), x = glandes de lieberkhün (photographies issues du CoPath 2013)

Leurs caractéristiques sont les suivantes :

- Muqueuse : le côlon n'a pas de villosités mais uniquement des cryptes ou glandes dites « de lieberkühn » (cellules caliciformes, majoritaires + entérocytes) ;
- Sous-muqueuse : tissu conjonctif vascularisé, réseau de nerfs sympathiques ;
- Musculaire : elle comprend une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe, constituées de cellules musculaires lisses. Entre ces deux couches, on observe des plexus nerveux, les plexus d'Auerbach, responsables de l'innervation végétative du tube digestif ;

- La sous-séreuse ou le mésorectum :

- au niveau du côlon, la sous-séreuse correspond à un tissu adipeux et vascularisé, bordé de la séreuse (péritoine) en périphérie,
- au niveau du moyen et du bas rectum, il n'existe pas à proprement parler de séreuse (pas de péritoine). Le tissu adipeux péri-rectal au-delà de la musculature est nommé mésorectum (*cf supra*).

3. Le cancer colorectal

3.1. Données épidémiologiques

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde et la troisième cause de mortalité par cancer, avec environ 694 000 décès en 2012 représentant 8,5% de l'ensemble des décès par cancers.^{1,2}

La France fait partie des vingt pays d'Europe ayant des taux d'incidence les plus élevés pour les deux sexes. Avec 42 152 nouveaux cas estimés en 2012 dont 55% chez l'homme, le cancer colorectal se situe, tous sexes confondus, au 3ème rang des cancers les plus fréquents, après le cancer de la prostate (56 841 nouveaux cas) et le cancer du sein (48 763). Il représente près de 12 % de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus.³

Chez l'homme, le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang des cancers incidents, avec 23 226 nouveaux cas estimés en 2012, loin derrière le cancer de la prostate (56 841) et le cancer du poumon (28 211). Il représente 11,6 % de l'ensemble des cancers incidents masculins. Chez la femme, il se situe au 2^{ème} rang (18 926 cas), derrière le cancer du sein (48 763) et avant le cancer du poumon (11 284). Il représente 12,2 % de l'ensemble des cancers incidents féminins (*Tableau 1*).

Chez les hommes comme chez les femmes, environ 95% des nouveaux cas de cancers colorectaux estimés en 2012 surviennent chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Avant 50 ans, les taux d'incidence sont faibles et proches entre les deux sexes, puis les taux augmentent avec l'âge, plus rapidement chez l'homme que chez la femme. Les taux d'incidence (standardisés monde) en 2012 sont estimés à 38,4 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et 23,7 pour 100 000 chez la femme, soit un rapport homme/femme de 1,62

(Tableau 1). L'âge médian au diagnostic est estimé à 71 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme.

Avec environ 17 722 décès estimés en France en 2012 (dont 52 % chez l'homme), le cancer colorectal se situe, tous sexes confondus, au 2^{ème} rang des décès par cancer derrière le cancer du poumon (29 949 décès) et devant le cancer du sein (11 886 décès). Il représente près de 12% de l'ensemble des décès par cancer. Chez l'homme, la mortalité par cancer colorectal se situe au 2^{ème} rang des décès par cancers masculins, avec 9 275 décès estimés en 2012, loin derrière le cancer du poumon (21 326) et juste avant le cancer de la prostate (8 876). Il représente près de 11% des décès par cancers masculins. Chez la femme, il se situe au 3^{ème} rang (8 447 décès), derrière le cancer du sein (11 886) et le cancer du poumon (8 623). Il représente environ 13,5% des décès par cancers féminins.

La répartition de la mortalité en fonction de l'âge est similaire à celle de l'incidence. Environ 80% des décès par cancer colorectal surviennent chez les hommes de 65 ans et plus, cette proportion est de 85 % chez les femmes. Les taux de mortalité (standardisés monde) par cancer colorectal estimés en 2012 sont de 13,3 pour 100 000 hommes et 7,9 pour 100 000 femmes, soit un rapport homme/femme de 1,68. L'âge médian au décès estimé en 2012 est de 77 ans chez les hommes et 81 ans chez les femmes. (Données de l'Institut de Veille Sanitaire publiées le 13/10/2006 - Dernière mise à jour le 11/06/2015).

	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	75,2	57,4	38,4	23 226
	Femme	57,7	35,1	23,7	18 926
Mortalité	Homme	30,0	21,2	13,3	9275
	Femme	25,7	12,6	7,9	8447

Tableau 1 : Principaux indicateurs épidémiologiques du cancer colorectal en 2012 (Institut National contre le Cancer).

L'étude des tendances temporelles (1980 – 2012) a montré, pour les deux sexes, qu'après avoir augmenté jusqu'en 2000, l'incidence ainsi que la mortalité se sont stabilisées à partir de 2005 puis ont commencé à diminuer (-0,3 % par an pour l'incidence chez l'homme et chez la femme et -1,2% par an de mortalité chez l'homme et -1,4% chez la femme) (Tableau 2). L'accès au dépistage par la réalisation de test Hémocult® ainsi que la résection de lésions précancéreuses expliquent en partie cette diminution.⁴

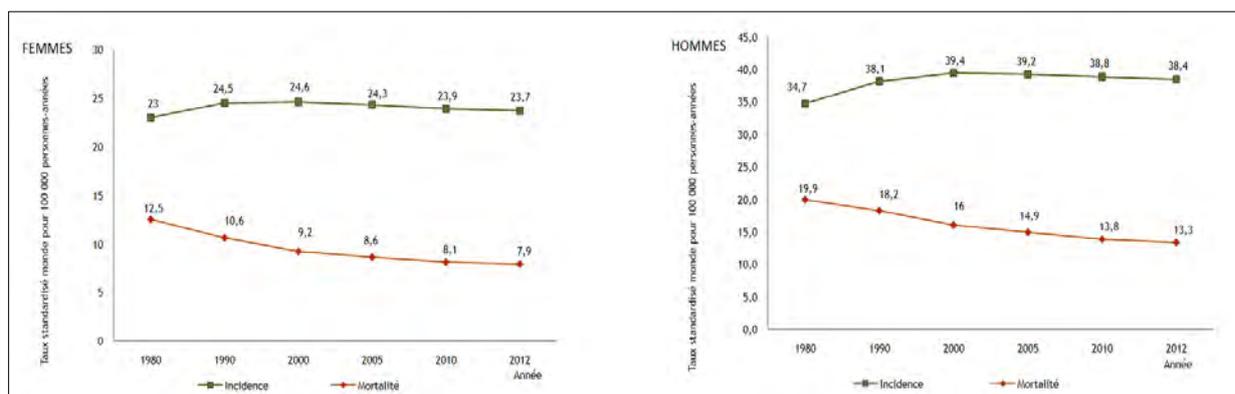


Tableau 2 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer colorectal (taux standardisé monde) entre 1980 et 2012, selon le sexe (Sources : Binder-Foucard F, 2013. Traitement: INCa 2013).

La survie nette du cancer colorectal (c'est-à-dire celle qu'on observerait si la seule cause de décès des personnes atteintes de cancer était le cancer) en 2008 (diagnostics portés entre 1989 et 2004) est estimée (Source : Les cancers en France en 2014) pour la survie globale à 79 % à 1 an, 56 % à 5 ans, 50 % à 10 ans. Chez les hommes, elle est de 80 % à 1 an, 56 % à 5 ans, 48 % à 10 ans. Et chez les femmes de 79 % à 1 an, 57 % à 5 ans, 52 % à 10 ans.

Cette survie dépend du stade la maladie, ainsi que de nombreux facteurs pronostiques (cf *infra*).

3.2. Oncogénèse

Le cancer colorectal est une maladie hétérogène mais dont le développement suit un modèle assez classique de carcinogénèse multi-étapes. En 1990, Fearon et Vogelstein propose un modèle de progression des CCR selon une séquence précise (Figure 4) et montre que la transformation d'une cellule épithéliale colique normale en cellule cancéreuse serait liée à l'accumulation successive de mutations activatrices d'oncogènes et de mutations inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeurs⁵.

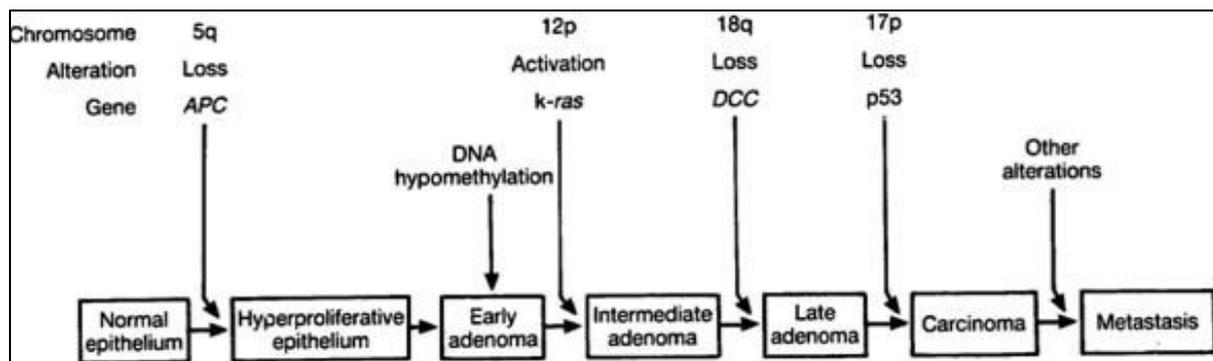


Figure 4 : A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis : Fearon and Vogelstein. Cell 1990 Jun 1; 61 (5):759-67

A l'heure actuelle, trois principaux mécanismes de carcinogénèse colorectale ont été décrits⁶.

- **L'instabilité chromosomique** responsable de pertes d'hétérozygotie = cancers LOH (loss of heterozygosity) ou CIN (chromosome instability).
- **L'instabilité microsatellitaire** secondaire à une instabilité génétique = cancers MSI (microsatellite instability).
- **Le phénotype méthylateur des îlots CpG (CIMP)**, anomalie plus récemment décrite.⁷

3.2.1. L'instabilité chromosomique (voie LOH ou CIN)

Les cancers de type LOH ou CIN représentent environ 65 à 70% des CCR sporadiques.⁸ Ils sont caractérisés par une perte de chromosome(s) ou de fragments chromosomiques lors des phénomènes de mitoses.⁵ Du point de vue moléculaire, ces cancers sont caractérisés par une aneuploïdie des cellules tumorales, des pertes alléliques fréquentes, ainsi que de nombreuses mutations activatrices d'oncogènes ou inactivatrices de gènes suppresseurs de tumeurs. L'inactivation du gène *APC* (adenomatous polyposis coli), (5q21) est souvent considérée comme l'évènement initiateur de la carcinogénèse colorectale. Cette mutation peut parfois être germinale et est alors responsable de la polypose adénomateuse familiale (PAF) qui est une des causes les plus fréquentes de CCR héréditaires. D'autres mutations sont également fréquemment retrouvées, comme la mutation secondaire du gène *KRAS* (12p12) qui favorisera la progression tumorale (*cf infra*) ou l'acquisition de mutations dans les gènes *P53* (17q13), *PIK3* (3q26) ou *TGF-β*. (3p22)⁸

3.2.2. L'instabilité microsatellitaire

L'instabilité microsatellitaire résulte de la défaillance du système de détection et de réparation de mésappariement des bases l'ADN : système MMR (MisMatch Repair). Lorsque ce système fonctionne, son rôle est de reconnaître les erreurs produites par l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN sur le brin néo-synthétisé et de les réparer afin d'éviter la transmission d'une information erronée. Lorsque ce dernier est défaillant, l'ADN va alors accumuler des erreurs pouvant être responsable d'une instabilité génomique.

Les quatre gènes clés de ce système identifiés à ce jour chez l'homme sont : mut L homologue 1 (*MLH1*), mut S homologue 2 (*MSH2*), mut S homologue 6 (*MSH6*) and postmeiotic segregation increased 2 (*PMS2*), ainsi nommés en rapport avec leur homologie avec les gènes MMR de la bactérie *Escherichia coli*. Ces gènes codent pour des protéines qui, chez les eucaryotes, fonctionnent sous la forme d'hétérodimères. Les protéines MSH2 et MSH6 (*mutS α*) forment un hétérodimère qui va identifier l'erreur de mésappariement et initier le système de réparation. La liaison de ce complexe en regard du mésappariement entraîne un changement conformationnel ATP-dépendant permettant de recruter l'hétérodimère MuL α formé par les protéines MLH1 et PMS2. Ce recrutement permet de guider l'exonucléase qui élimine plusieurs bases du brin néo-synthétisé. La réplication peut ensuite reprendre avec appariement correct des bases (*Figure 5*)

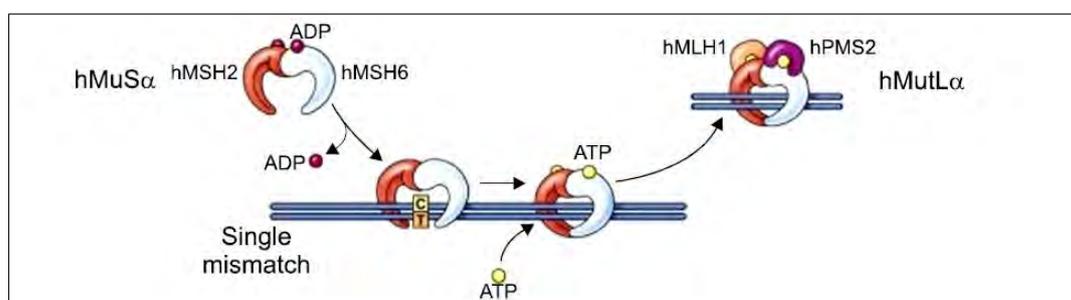


Figure 5: Représentation du système MMR (d'après l'article de Jang et Chung)⁹

Lorsque le système MMR est défaillant, cela entraîne un phénotype tumoral particulier appelé « phénotype RER (Replicative ErrorR) » ou « phénotype dMMR (déficient MisMatch Repair) ». Ce phénotype va se traduire d'une part par un défaut de production des protéines MMR détectables en immunohistochimie et d'autre part, par une instabilité de séquences hautement répétées du génome, les microsatellites (phénotype MSI) (*cf infra*).

dMMR et CCR sporadiques

Les causes de défaillance du système MMR peuvent être d'origine somatique comme cela est le cas dans 10 à 15% des CCR sporadiques, où l'anomalie principale est une inactivation somatique du gène *MLH1*, par hyperméthylation des îlots CpG dans le promoteur.¹⁰ Quelques données de la littérature suggèrent également que dans un petit nombre de CCR, l'inactivation somatique de *MLH1* serait causée non pas par l'hyperméthylation du promoteur mais par une mutation bi-allélique du gène lui-même.¹⁰⁻¹³ Les CCR de phénotype MSI sont associés à plusieurs caractéristiques clinico-histologiques, ils surviennent préférentiellement chez la femme âgée et sont souvent localisés dans le côlon droit. Histologiquement, ils s'agit souvent de tumeurs de haut grade (peu ou indifférenciées), de type mucineux, à cellules isolées ou médullaire et associées à un abondant infiltrat lymphocytaire péri et intra-tumoral.^{6,14,15} La présence de la mutation V600E du gène *BRAF* est également fréquemment associée.¹⁶⁻¹⁸

dMMR et CCR héréditaires

Plus rarement, dans environ 2 à 5% des CCR, l'instabilité microsatellitaire est la conséquence d'une altération germinale ou constitutionnelle d'un des gènes *MMR* et s'intègre dans un syndrome de prédisposition génétique : le syndrome de Lynch anciennement appelé syndrome HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*).⁹ Ce syndrome est toujours associé à une défaillance du système MMR et est donc caractérisé par un phénotype dMMR, cependant l'inverse n'est pas toujours exact, puisque toutes les tumeurs présentant un phénotype dMMR ne sont pas forcément des syndromes de Lynch. En effet environ 15% des CCR sont de phénotype dMMR dont seulement 1/5^{ème} relèvent d'un syndrome de Lynch.¹⁹

La mutation germinale causale principalement retrouvée dans le syndrome de Lynch est la mutation du gène *MLH1* (50%) suivie de la mutation du gène *MSH2* (40%).¹⁹ Les mutations de *MSH6* et *PMS2* sont plus rares, respectivement 2 à 10% et 2 %²⁰. Très récemment, il a également été montré que de larges délétions germinales au niveau du dernier exon du gène *TACSTD1* (*tumor-associated calcium signal transducer1*) codant pour la protéine EpCAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule) inactivaient le gène *MSH2* situé immédiatement en aval, en induisant un mécanisme de méthylation de son promoteur.^{6,21,22}

Ces mutations constitutionnelles surviennent sur un des deux allèles d'un des gènes MMR ; l'autre allèle étant normal, il produit une protéine fonctionnelle. L'émergence du phénotype MSI chez ces patients prédisposés est la conséquence d'une deuxième mutation (somatique)

sur le second allèle, entraînant alors une inactivation complète du gène et donc un défaut de transcription de la protéine et un phénotype dMMR.

Ce syndrome est de transmission autosomique dominante et à pénétrance élevée, le risque cumulé de développer un CCR est de 27 à 47% chez les hommes et 22 à 38% chez les femmes.²² Les malades atteints de ce syndrome ont également un risque augmenté par rapport à la population générale de développer d'autres types de cancers, en particulier un cancer de l'endomètre, de l'intestin grêle, ou des voies urinaires excrétrices hautes définissant ainsi le spectre étroit, ou encore des cancers de l'ovaire, de l'estomac, de glioblastomes (syndrome de Turcot), de carcinomes sébacés (syndrome de Muir-Torr) ou des voies biliaires extra-hépatiques. Cet ensemble définissant le spectre large.

L'identification des sujets porteurs d'un syndrome de Lynch est donc un enjeu majeur, puisqu'il a été montré que les mesures de surveillance proposées à ces patients permettent de réduire significativement la mortalité liée au CCR de l'ordre de deux tiers.^{23,24}

Historiquement l'identification de ces patients reposait uniquement sur des données cliniques et d'histoire familiale (critères d'Amsterdam I puis II) (*Annexe 1*). Ces critères ont été élargis lors des conférences de Bethesda en 1997 et révisés en 2004. Le dépistage du syndrome de Lynch en France est donc indiqué pour tout patient présentant une tumeur du spectre de Lynch.²⁵ :

- diagnostiquée avant l'âge de 60 ans (50 ans pour les tumeurs de l'endomètre)
- ou ayant un antécédent familial et/ou personnel au 1^{er} degré d'une tumeur appartenant au spectre de Lynch.

Ce dépistage repose sur l'étude du phénotype tumoral en immunohistochimie (IHC) (évaluation de l'expression des protéines MMR) et/ou en biologie moléculaire (recherche d'une instabilité microsatellitaire) afin de sélectionner les tumeurs de phénotype dMMR. Pour les tumeurs présentant un phénotype dMMR avec extinction de la protéine MLH1, il est recommandé depuis 2007, de rechercher la méthylation du promoteur du gène *MLH1*, ou la mutation du gène *BRAF*, dans le but d'identifier les CCR d'origine sporadique.^{22,26,27}

Les autres patients présentant une tumeur de phénotype dMMR, non due à une méthylation du promoteur du gène *MLH1*, et sans mutation du gène *BRAF* associée, doivent être adressés en consultation d'oncogénétique afin d'établir un arbre généalogique et de proposer une recherche de mutation constitutionnelle des gènes *MMR*, guidée par l'IHC.

3.2.3. Le phénotype méthylateur des îlots CpG (CIMP)

Les îlots CpG, qui sont par définition des régions riches en CG (cytosine et guanine), sont très souvent situés au niveau des promoteurs de gènes. La méthylation qui a lieu sur les cytosines des dinucléotides CpG est un phénomène épigénétique commun à de nombreux cancers. Son rôle dans la carcinogénèse a cependant parfois été controversé.²⁸ L'hyperméthylation des îlots CpG dans les régions promotrices induit l'inactivation de la transcription d'un certain nombre de gènes suppresseurs de tumeurs ou impliqués dans la régulation du cycle cellulaire. Il existe différents degrés d'hyperméthylation, fonction du nombre de gènes hyperméthylés. L'étude de Weisenberger et al. a déterminé cinq gènes, *CACNA1G*, *IGF2*, *NEUROG1*, *RUNX3* et *SOCS1* dont les régions promotrices ont été analysées afin de définir des phénotypes de méthylation. Cette étude a permis de distinguer des phénotypes de méthylation élevés : CIMP-high, lorsqu'au moins 3 de ces gènes sont hyperméthylés et des phénotypes bas, CIMP-low en cas d'hyperméthylation de deux ou moins de ces gènes.²⁹ Dans les CCR, le phénomène d'hyperméthylation semble jouer un rôle important dans l'établissement du phénotype MSI sporadique et aussi héréditaire.⁶ Presque tous les CCR sporadiques MSI sont CIMP+, en raison de la méthylation du promoteur *MLH1*.

D'un point de vue morphologique, le phénotype méthylateur des îlots CpG est associé à la voie de cancérogénèse colique dite « festonnée ».⁶ Les adénomes sessiles festonnés semblent être les précurseurs des CCR de phénotype MSI présentant des mutations du gène *BRAF*.^{6,30} Ces CCR sont le plus souvent localisés dans le côlon droit, et souvent secondaire à un phénotype CIMP avec hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* entraînant une perte d'expression de la protéine hMLH1. La voie festonnée impliquerait également l'inactivation d'autres gènes comme *MGMT*, cette fois encore par hyperméthylation des régions promotrices.

3.3. Aspect macroscopique et topographie des CCR

50% des CCR sont localisés au niveau du côlon sigmoïde et du rectum (*Figure 6*). La proportion de cancers localisés au niveau du côlon droit augmenterait avec l'âge.³¹

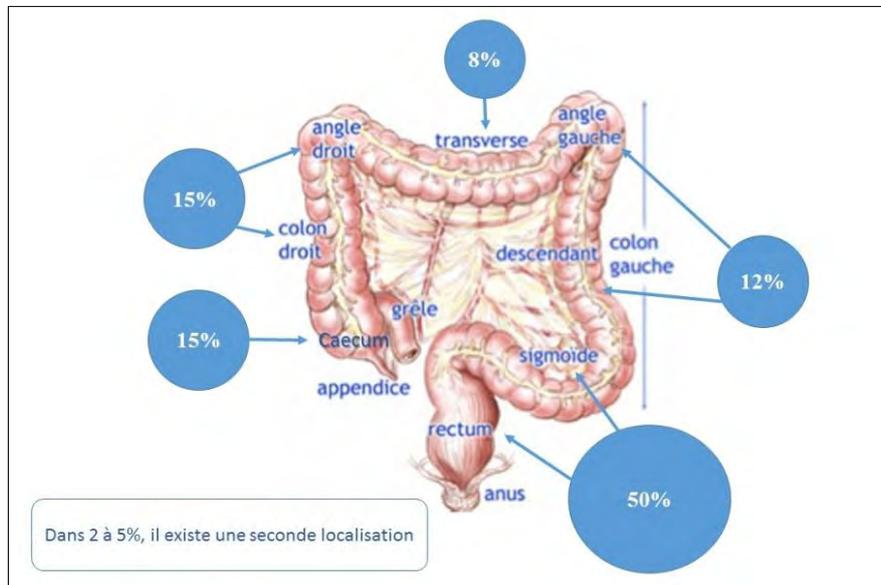


Figure 6 : Localisation des CCR

Macroscopiquement, la tumeur peut être :

- exophytique et bourgeonnante avec une croissance endo-luminale prédominante ;
- endophytique, ucléro-bourgeonnante avec un bourrelet tumoral périphérique, ou ulcéro-infiltrante avec une croissance essentiellement intra-murale ;
- Dans de rares cas, on observe des formes infiltrantes diffuses/linite colique entraînant une rigidité diffuse de la paroi.

Ces aspects sont variables en fonction du siège, en effet, on observera plus volontiers des tumeurs volumineuses, bourgeonnantes et peu ulcérées au niveau du colon droit, alors qu'elles seront plutôt circonférentielles en virole, peu végétantes mais très infiltrantes sur le reste du cadre colique et le rectum.

A la coupe, la plupart de ces tumeurs ont un aspect homogène, et sont de couleur grise, blanchâtre. Dans le cas de tumeurs mucineuses, elles ont un aspect gélatineux.

Les tumeurs peuvent être responsables de complications de type sténose, ou perforation visible macroscopiquement.

3.4. Types histologiques

Ils sont définis dans la dernière édition de la classification OMS des Tumeurs du Système Digestif parue en 2010 (WHO Classification of Tumors of the Digestive System).³²

- Le type histologique le plus fréquent est **l'adénocarcinome (ADK) dit « lieberkhünien » ou « NOS »** (*figure 7a*) (not otherwise specified) qui représente environ 90% des CCR.³³

Plusieurs autres types histologiques ont été décrits, plus ou moins associés à des caractéristiques moléculaires spécifiques :

- **L'adénocarcinome mucineux ou colloïde** (*figure 7b*) : décrit pour la première fois en 1923 par Parham,³⁴ représente environ 5 à 15% des CCR et est défini par la présence d'un matériel mucoïde extracellulaire représentant plus de 50% de la masse tumorale.³⁵⁻³⁷ L'impact pronostique de ce type histologique est à l'heure actuelle controversé,^{38,39} il est également fréquemment associé à un phénotype MSI.

Ce type histologique est à ne pas confondre avec le phénomène de régression tumorale colloïde, que l'on observe très souvent dans les tumeurs du rectum après traitement néo-adjuvant par radio-chimiothérapie. Cette réponse histologique s'apprécie de façon semi-quantitative, en évaluant le pourcentage de cellules résiduelles et de régression, sous forme de fibrose ou sous forme de larges plaques colloïdes acellulaires, dont l'évaluation repose sur diverses classifications. Une des classifications proposées dans la dernière version du TNM (7^{ème} édition UICC) définit quatre grades TRG (Tumor Regression Grade) ; TRG 0 (réponse complète) ou absence de cellules résiduelles, TRG 1 (réponse modérée) : cellules tumorales isolées ou sous formes de petits amas ; TRG 2 (réponse minimale) : fibrose prédominant sur les cellules tumorales résiduelles, TRG 3 (réponse faible ou absente) : tumeur résiduelle majeure avec réponse faible ou absente.

- **Le carcinome à cellules isolées** (*Figure 7 c*) : Ce type histologique est rare, environ 0,1 à 2,4% des CCR.⁴⁰ Il est défini dans la classification OMS 2010 par la présence d'un contingent de cellules isolées de plus de 50%. Ces cellules renferment une vacuole de mucus intracytoplasmique refoulant le noyau en périphérie, et leur donnant l'aspect d'une bague à chaton. Elles peuvent être associées à de larges plaques de mucus, ou infiltrer la paroi colorectale sur un mode plus diffus et moins mucineux, donnant alors des aspects de linité. Ce sous-type histologique est reconnu par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) comme un facteur indépendant de mauvais pronostic⁴⁰ et doit donc par définition être considéré comme de haut grade. Dans environ 1/3 des cas, un phénotype MSI est associé. Dans l'étude de Kakar

et al. ce phénotype MSI, pourtant reconnu pour être de meilleur pronostic d'une façon générale dans les CCR, n'apparaît pas comme un facteur prédictif de survie dans le cas des carcinomes à cellules isolées colorectaux.⁴⁰ La présence d'un contingent à cellules isolées même inférieur à 50% doit être signalée dans le compte-rendu.

- **Le carcinome médullaire** (*Figure 7 d*) : Il s'agit d'un type histologique encore plus rare, dont l'incidence rapportée est d'environ 0,03%.⁴¹ D'un point de vue morphologique, il est caractérisé par des cellules aux noyaux vésiculeux, avec des nucléoles proéminents, et un cytoplasme éosinophile. Il s'y associe une abondante réaction lymphocytaire, avec la présence de nombreux lymphocytes intra-épithéliaux. Ce type histologique est dans la majorité des cas de phénotype MSI, et est associé à un bon pronostic avec un risque plus faible de métastases ganglionnaires ou à distance.⁴²

- **L'adénocarcinome festonné** (*Figure 7 e*) : il s'agit d'une nouvelle entité de la classification OMS 2010. Ce type histologique est caractérisé par son architecture dite « festonnée » ou étoilée et appartient au même spectre lésionnel que les lésions festonnées incluant les polypes hyperplasiques, les adénomes sessiles festonnés et les adénomes festonnés traditionnels. Ces lésions sont caractérisées par leur voie de carcinogenèse différente des CCR lieberkhuniens. Le type festonné est généralement associé à la voie CIMP, appelée par certains la « voie festonné », caractérisée par une hyperméthylation de certains promoteurs de gènes et par des altérations de la voie de signalisation des MAP kinases (Mitogen-activated protein kinases).⁴³ En effet il a été décrit dans la voie festonnée que les mutations des gènes *KRAS* et *BRAF* seraient des événements précoces, induisant une prolifération cellulaire anormale de l'épithélium colique sous forme de « cryptes festonnées ou hyperplasiques aberrantes » Ces lésions seraient des précurseurs des CCR de type festonné.⁴⁴

- **L'adénocarcinome cribriforme ou de type comédocarcinome** : est une tumeur rare avec de larges massifs cribriformes centrés par de la comédonécrose et ressemblant aux adénocarcinomes mammaires.

- **L'adénocarcinome micropapillaire** (*figure 7 f*) : il s'agit également d'une variante rare sous forme de petites grappes de cellules tumorales, entouré d'artéfacts de rétraction. Ce type a également été décrit dans le cancer du sein et de la vessie et serait également de mauvais pronostic.^{45,46}

- **Le carcinome adénosquameux** : tumeur assez rare au sein de laquelle on observe d'une part un contingent glandulaire, et d'autre part un contingent malpighien, ce dernier peut

d'ailleurs être très focal. Ils peuvent être soit intriqués, soit séparés. Le variant carcinome malpighien pur est très rare.

- **Le carcinome « à cellules fusiformes »** : il s'agit d'un carcinome « biphasique », au sein duquel on observe des cellules fusiformes ou sarcomatoïde, qui présente un faible immunomarquage avec les cytokératines.
- **Le carcinome indifférencié** : tumeur rare sans marqueurs de différenciation morphologique, immunophénotypique, ou moléculaires. Ce type comme le carcinome à cellules isolées, est par définition de haut grade et associé à un mauvais pronostic.

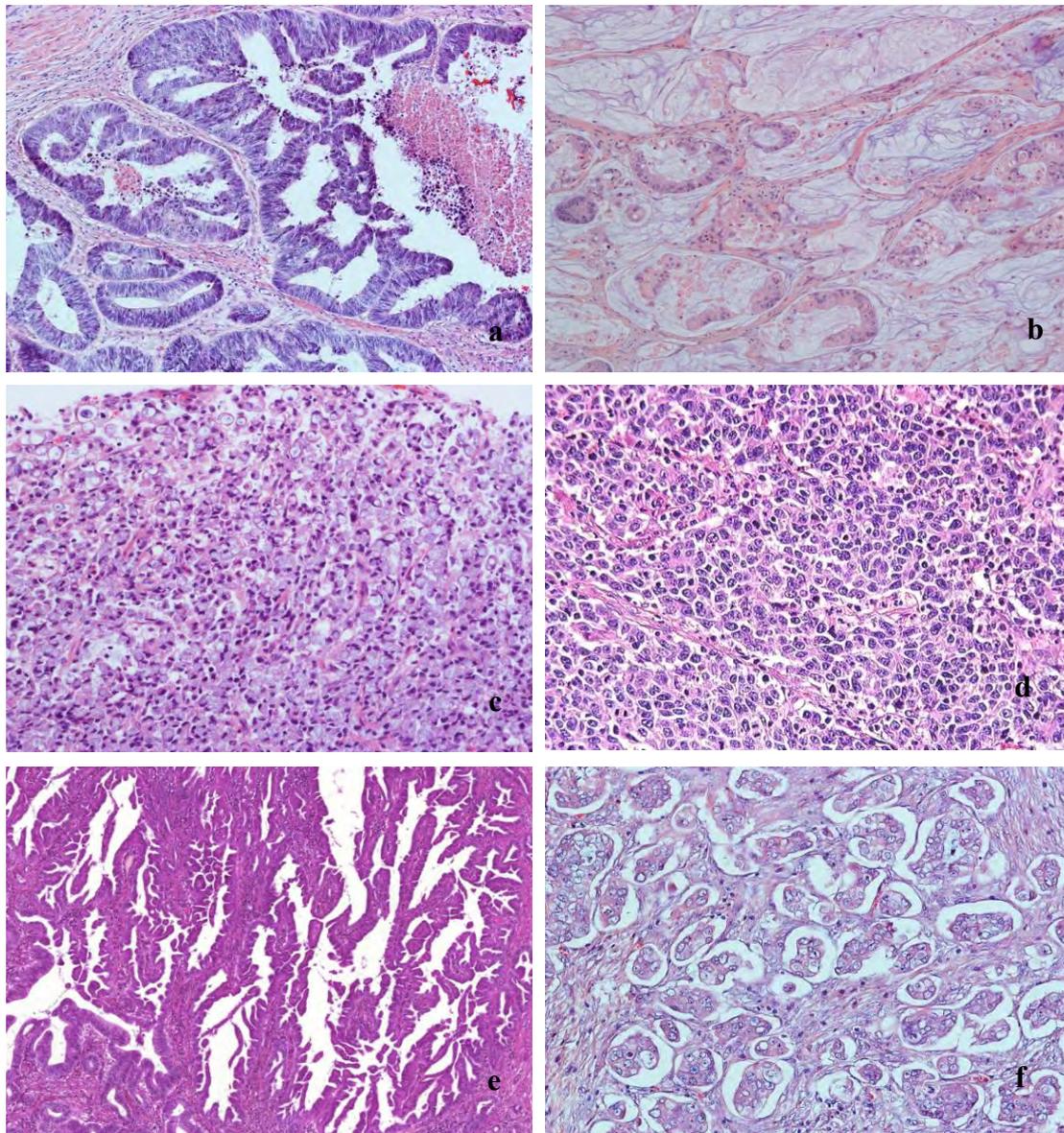


Figure 7: Types histologiques : a) ADK lieberkhünien bien différencié (HE x200) ; b) ADK mucineux; (HE x100) ; c) carcinome à cellules isolées (HE x200) ; d) carcinome médullaire (HE x 200) ; e) ADK festonné (HE x100) ; f) Carcinome micropapillaire (HE x 200)

3.5. Stade tumoral : stade pTNM

L'envahissement tumoral reste de loin le facteur pronostique le plus important permettant de guider les décisions thérapeutiques. Il a fallu attendre les années 1930, pour que la première classification des CCR soit décrite par Cuthbert Dukes.⁴⁷ Elle reposait alors uniquement sur le niveau d'infiltration tumorale de la paroi colique ou rectale et sur la présence ou l'absence de ganglions lymphatiques envahis, et était très corrélée au pronostic des patients. Depuis, sa publication, cette classification a été souvent modifiée et a finalement aujourd'hui été remplacée par la classification TNM. Cette dernière a été élaborée à l'Institut Gustave-Roussy dans les années 1950, mais ce n'est qu'en 1987 que l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et l'American Joint Committee (AJC) décidèrent de l'unifier. Tout comme la classification de Dukes, la classification TNM a été souvent critiquée et révisée jusqu'à la 7^{ème} édition parue en 2009,⁴⁸ que nous appliquons aujourd'hui.

Cette classification repose après un échantillonnage précis de la pièce opératoire sur :

• **L'envahissement en profondeur de la tumeur (pT)**, divisé en plusieurs niveaux :

- T0 : pas de tumeur
- Tis : carcinome in situ (intra-épithélial ou intra-muqueux avec franchissement de la membrane basale et invasion du chorion sous-jacent)
- T1 : infiltre la sous-muqueuse (sm1, sm2, sm3 selon l'envahissement de cette dernière, cette sous-division est essentielle sur pièce de résection endoscopique car déterminante pour la suite de la prise en charge).
- T2 : infiltre la musculuse
- T3 : infiltre la sous-séreuse ou le tissu péri-rectal non péritonisé.
- T4a : infiltration du péritoine viscéral, avec perforation tumorale
- T4b : envahissement par la tumeur d'organe adjacent.

L'identification du stade pT4 est une variable importante car il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic qui pourra entrainer des attitudes thérapeutiques différentes pour certains sous-groupes de patients comme les stades II (*cf infra*). Il est donc recommandé en cas de tumeur très infiltrante et de doute sur une infiltration de niveau pT4 d'échantillonner correctement la pièce et de ne pas hésiter à faire de multiples niveaux de coupe sur des zones microscopiquement suspectes.⁴⁹ (*Figure 8*).

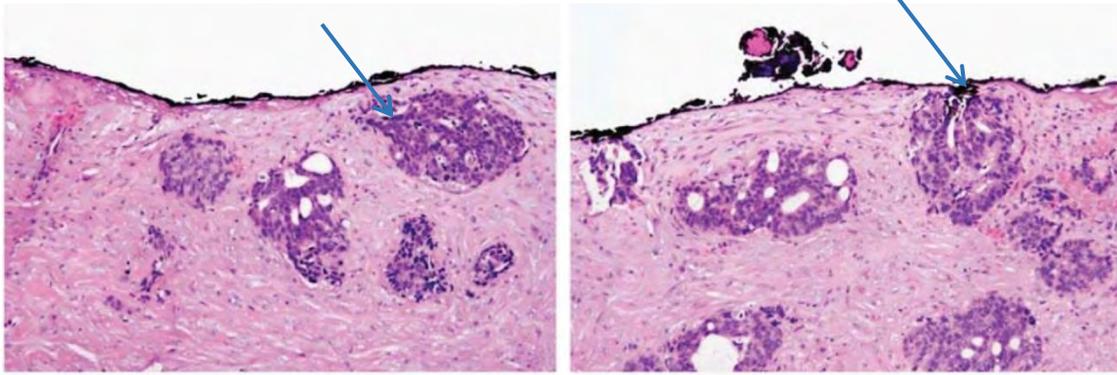


Figure 8 : Photographie issue de l'article de Frankel et al. Modern Pathology 2015⁴⁹ montrant sur l'image de gauche des cellules tumorales proches de la séreuse encrée, et sur l'image de droite, quelques niveaux de coupe plus loin, une atteinte de la séreuse (pT4a).

• **L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux (pN)**, nécessite une recherche rigoureuse des ganglions lors de l'examen macroscopique des pièces. Il est aujourd'hui admis que le nombre de 12 à 15 ganglions négatifs est suffisant pour prédire un statut ganglionnaire négatif. Si ce nombre n'est pas atteint, la pièce devra être réexaminée. De plus, quel que soit le stade, le pronostic est d'autant meilleur que le nombre de ganglions prélevés et analysés est important. Tout comme l'envahissement pariétal, l'extension ganglionnaire locorégionale est subdivisée en plusieurs groupes en fonction du nombre de ganglions envahis :

- N1 : 1-3 ganglions envahis
 - N1a : 1 seul ganglion envahi
 - N1b : 2-3 ganglions envahis
 - N1c : dépôts tumoraux qualifiés de « satellites », dans la sous-séreuse ou dans le mésorectum, dans le cadre d'une absence conjointe de ganglions lymphatiques locaux métastatiques. Ces dépôts peuvent correspondre à une extension discontinue de la tumeur, à une extension d'une invasion veineuse, d'une infiltration péri-nerveuse, ou à un ganglion lymphatique entièrement détruit dont l'architecture n'est plus identifiable. Des éléments tels qu'un contour rond, une capsule fibreuse, des agrégats lymphoïdes peuvent le faire classer comme un ganglion envahi. Ce sous-groupe N1c reste malgré tout controversé, car contrairement à la présence de ganglions métastatiques, il n'existe que peu de données sur l'impact de ces « nodules tumoraux » et sur le bénéfice d'une chimiothérapie dans ces cas-là.

- N2 : 4 ganglions envahis ou plus
 - o N2a : 4 - 6 ganglions envahis
 - o N2b > 7 ganglions envahis

Par ailleurs, selon le CAP (College of American Pathologists), les métastases mesurant entre 0,2 et 2 mm devraient être spécifiées et qualifiées de micrométastases en adoptant la terminologie pN1(mic) ou pN2(mic) suivant le nombre de ganglions atteints,⁵⁰ comme cela est déjà le cas dans les cancers du sein. Les métastases de moins de 0,2 mm sont à considérer comme des cellules tumorales isolées et devraient être qualifiées de pN0 (i+), « i » signifiant isolé. Peu de données sont disponibles quant à la détection de ces cellules isolées (par immunohistochimie, en biologie moléculaire, comme cela est préconisé dans les cancers du sein). Leur mise en évidence dans un ganglion doit toutefois inciter à réaliser d'autres niveaux de coupe, afin de ne pas méconnaître une réelle micro ou macro-métastases. Il n'existe cependant à l'heure actuelle aucune recommandation européenne quant à la détection de ces micro-métastases et des cellules isolées.

• **L'extension à distance et la présence de métastases (pM)** divisée en plusieurs niveaux :

- M0 : absence de métastase
- M1 : présence de métastases
 - o M1a : Métastases confinées à un seul organe
 - o M1b : Métastases de plusieurs organes ou péritonéales.

Cette classification TNM permet de définir plusieurs stade (0, I, II, III, IV) (*Figure 9*) dont la prise en charge et le pronostic diffèrent. (*cf infra*)

Pathologic staging			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b

From: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Springer, New York, 2010.

Figure 9 : Stade selon la 7ème édition TNM (AJCC/UICC)

3.6. Autres facteurs pronostiques histologiques

Outre le stade pTNM qui reste un des facteurs pronostiques les plus importants et très corrélé à la survie des patients, d'autres ont également démontré leur rôle et doivent être recherchés et précisés, car ils conditionnent pour certains la prescription de certains traitements adjuvants.

3.6.1 Le grade de différenciation

L'évaluation du grade de différenciation selon l'OMS reposait auparavant sur quatre grades, et sur une évaluation semi-quantitative du pourcentage de glandes (*Figure 10*) La dernière version de la classification OMS (2010) propose uniquement deux grades, le bas grade, regroupant tumeurs bien et moyennement différenciées et le haut grade, regroupant les tumeurs peu ou indifférenciées. Selon l'OMS, ce grade doit être appliqué uniquement aux ADK lieberkhüniens,²⁵ le grade de différenciation représente en effet un facteur pronostique pouvant faire discuter une chimiothérapie adjuvante dans les CCR de stade II.⁵¹

Tableau 3: Grade de différenciation OMS

Formation glandulaire	Catégorie de différenciation	Grade	Nouvelle classification
> 95%	Bien différenciée	1	Bas grade (BG)
50-95%	Moyennement différenciée	2	
0-49%	Peu différenciée	3	Haut grade (HG)
Absence de formation glandulaire, ou autre contingent	Indifférenciée	4	

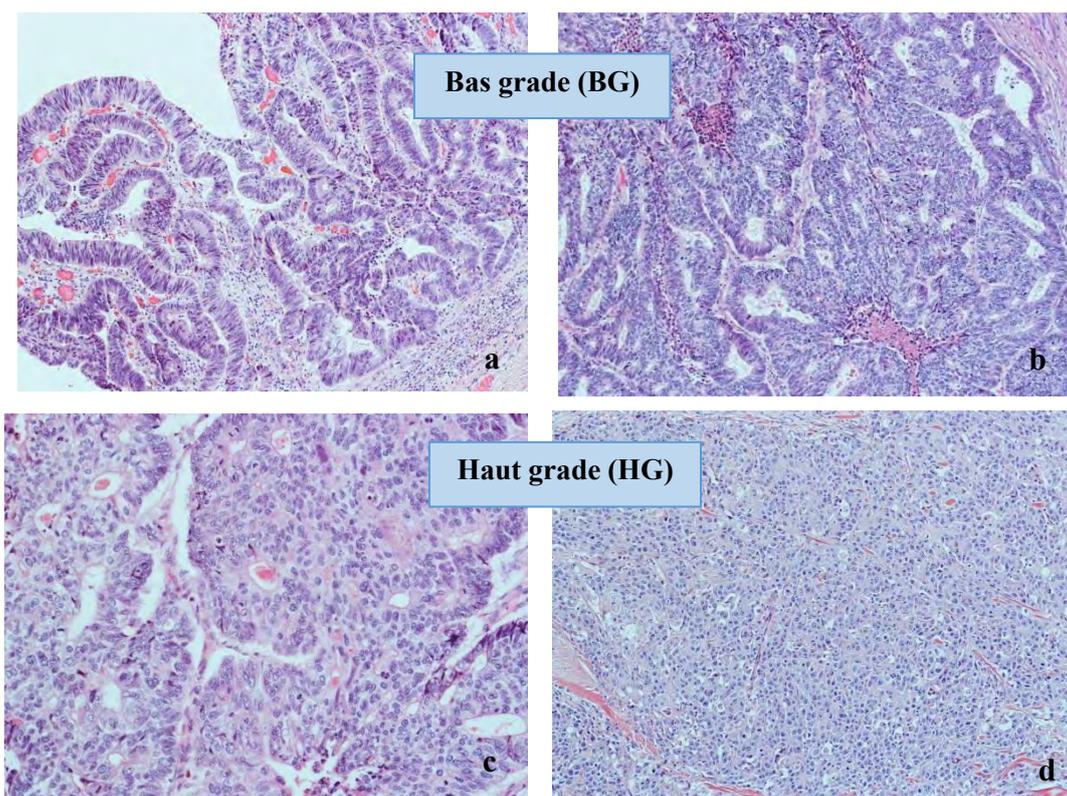


Figure 10: grade de différenciation (HE x100): a) ADK bien différencié; b) ADK moyennement différencié; c) ADK peu différencié; d) Carcinome indifférencié

L'évaluation du grade tient cependant compte de deux paramètres, le type histologique et le statut MSI, en effet les types histologiques : carcinomes à cellules isolées, carcinomes indifférenciés, carcinomes micro-papillaires sont par définition de haut grade et le carcinome médullaire de bas grade. Par ailleurs, le statut MSI, serait un facteur de bon pronostic dans certaines tumeurs, les classant alors en bas grade, notamment dans les types mucineux, dont l'impact reste malgré tout controversé. L'OMS 2010 recommande donc d'appliquer le grade aux ADK lieberkhüninens et de vérifier le statut MSI pour les autres, tout en gardant à l'esprit que pour certains types histologiques comme le carcinome à cellules isolées, le statut MSI n'aurait pas d'impact sur la survie et que le pronostic serait lié au type histologique lui-même.⁴⁰

3.6.2 Emboles vasculaires et engainements péri-nerveux

- Emboles vasculaires

La présence d'emboles vasculaires, est reconnue depuis longtemps comme étant un facteur indépendant de mauvais pronostic, augmentant le risque de métastases ganglionnaires et à

distance.^{52,53} Ce risque sera d'autant plus important, qu'il s'agit d'une veine de gros calibre. La différence pronostique entre un embole veineux (pour une veine de petit calibre) ou lymphatique n'est en revanche pas clairement établie. De plus la distinction microscopique entre les deux, peut parfois être difficile, même si l'utilisation de colorations spéciales (orcéine pour la coloration des fibres élastiques dans une paroi veineuse) ou de techniques d'immunohistochimie (anticorps D240 marquant les lymphatiques) peut parfois aider.⁵⁴ L'incidence des emboles vasculo-lymphatiques augmente généralement avec le niveau d'infiltration, et le caractère peu différencié de la tumeur.

La dernière classification TNM permet donc de classer les invasions lymphatiques et des veines de petits calibre dans la catégorie « L » et l'invasion des veines de plus gros calibre dans la catégorie « V ».

Par ailleurs, la présence d'emboles, est également un argument important chez les patients de stade II devant, face au risque augmenté de métastases, faire discuter une prescription de chimiothérapie adjuvante.⁵¹

- Engainements péri-nerveux

Les engainements ou invasion péri-nerveuses sont moins fréquents que les emboles vasculo-lymphatiques. Ils sont comme les emboles, souvent associés à des tumeurs très infiltrantes, ou de haut grade. Leur valeur pronostique n'est pas aussi clairement établie que pour les emboles, et les études restent contradictoires, ils sont cependant pris en considération quant à la prescription de chimiothérapie adjuvante chez les patients de stade II.⁵¹

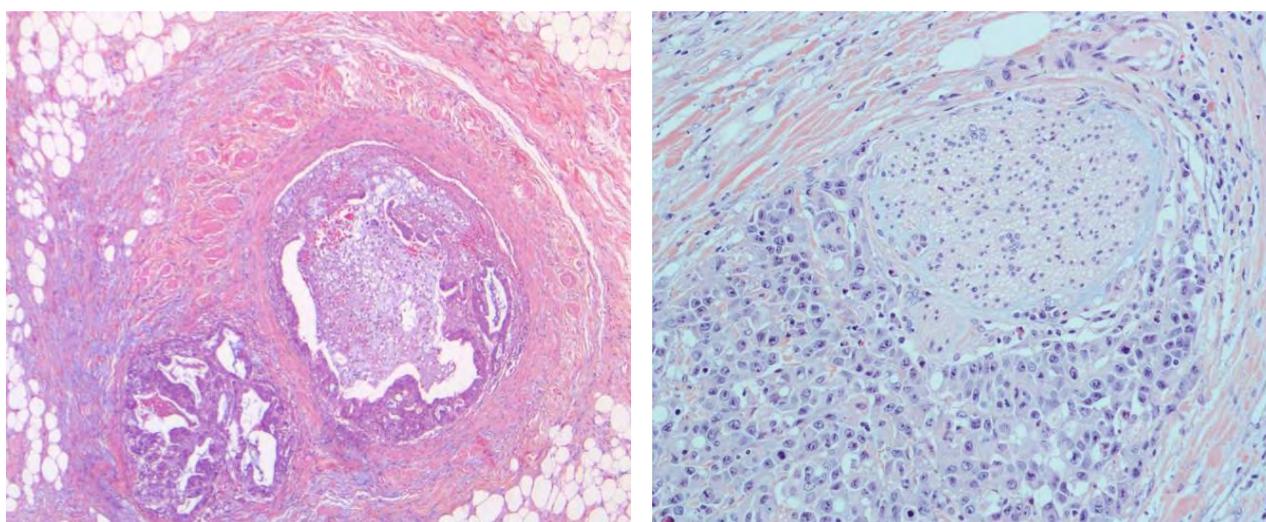


Figure 11 : Embole veineux (HE x100) à gauche) ; engainement périnerveux (HE x200) à droite

3.6.3 Infiltrat lymphocytaire

Outre les facteurs propres à la tumeur, les caractéristiques de l'hôte et notamment la réponse immunitaire, se manifestant sous la forme d'infiltrats inflammatoires peut également être un puissant facteur pronostic. En effet les récents travaux de F. Pagès⁵⁵ et J. Galon^{56,57} sur le microenvironnement tumoral, ont cherché à mieux caractériser cette réponse immunitaire anti-tumorale et à la corréler à l'évolution tumorale et à la survie. Ces études ont mis en évidence qu'il existait une relation entre ce que les auteurs ont intitulé statut VELIPI (venous emboli and lymphatic and perineural invasion, correspondant à la présence d'embolies vasculaires ou d'engainements péri-nerveux) et la réaction immunitaire anti-tumorale. En effet, la présence d'un infiltrat inflammatoire intra et péri-tumoral dense, et riche, notamment en lymphocytes T CD3+, CD4+, CD8+, et CD45RO+ (cellules mémoires) était généralement associée à des tumeurs VELIPI négatives et également à une absence de métastases ganglionnaires ou à distance. Cet infiltrat inflammatoire dense serait donc un facteur de bon pronostic. Cela est par ailleurs en accord avec les connaissances décrites pour les tumeurs de phénotype MSI (connue pour être de bon pronostic) et qui sont entre autres, caractérisées histologiquement par un infiltrat inflammatoire important de type « Crohn-like » (*Figure 12*).

Bien que la valeur pronostique de l'inflammation soit reconnue, elle n'influence pas à ce jour les stratégies thérapeutiques en pratique clinique. Cependant, son évaluation en pratique quotidienne par des approches d'immunoscore⁵⁸ pour tous cancers colorectaux est à l'heure actuelle suggérée.

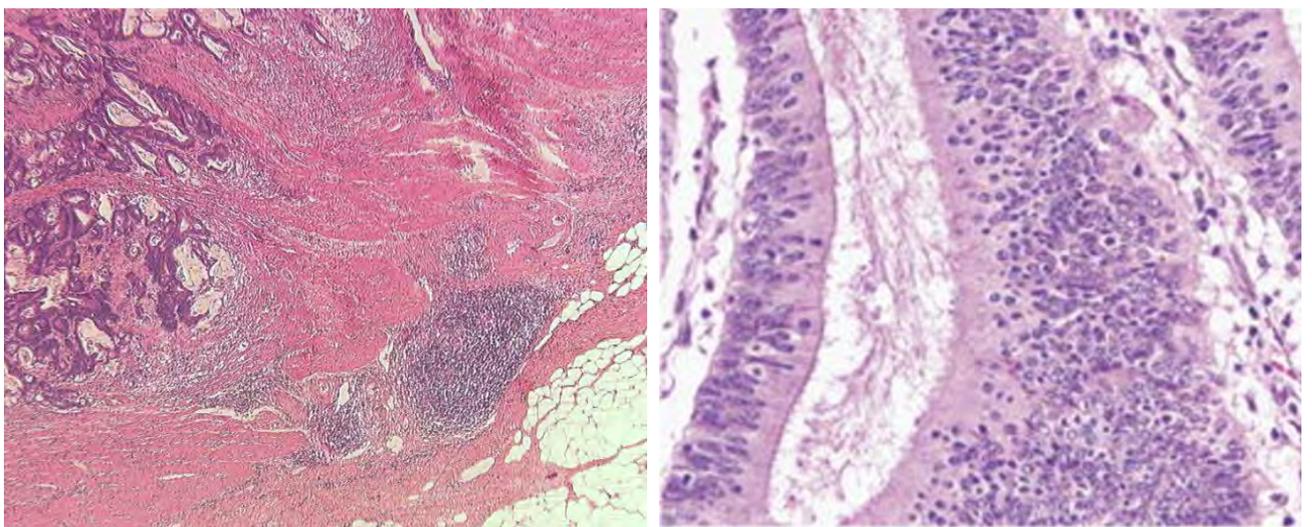


Figure 12: Réaction lymphocytaire : infiltrat de type "Crohn-like" à gauche; lymphocytes intra-épithéliaux à droite.

3.6.4 Mode d'infiltration tumoral et concept de « Tumor budding »

Les CCR et essentiellement les ADK lieberkhüniens peuvent infiltrer la paroi colorectale soit sur un mode dit « expansif » (ou « pushing ») soit sur un mode « infiltrant ». Le mode expansif serait fréquemment associé aux tumeurs de phénotype MSI,⁵⁹ et donc de meilleur pronostic que le mode « infiltrant ». Ce dernier décrit par Jass et al.⁶⁰ s'observe dans environ 25% des CCR et se traduit par une dissection des faisceaux de la musculature par la prolifération tumorale, sans stroma réaction associée.⁶¹ (*Figure 13*)

Le front d'invasion de type infiltrant se définit au faible grossissement et est à ne pas confondre avec le phénomène de « tumor budding », bien qu'ils soient très souvent associés.

Ce concept de « tumor budding » ou bourgeonnement tumoral, a été détaillé sur le plan morphologique et ultra-structural par Gabbert et al. il y a plus de 30 ans,⁶² et serait la traduction morphologique du phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse, étape clé dans le processus d'invasion et de dissémination tumorale.⁶³ Morphologiquement, il se définit par l'existence de cellules tumorales isolées ou groupées en petits amas qui se détachent du reste de la tumeur au niveau du front d'invasion et sont souvent associées à un stroma desmoplasique. Ce « tumor budding » est reconnu par l'AJCC à l'heure actuelle comme étant un facteur de risque de mauvais pronostic chez les patients de stade II, indépendamment du stade pTNM,⁶⁴ devant faire discuter une chimiothérapie adjuvante. Cependant, malgré la puissance pronostique de ce phénomène, son identification en pratique quotidienne en pathologie colorectale reste limitée par le manque de standardisation de sa technique de quantification, qui doit être facile et reproductible. Schématiquement, deux systèmes de score ont été proposés, un système subjectif comme celui proposé initialement par Hase et al.⁶⁵ ou par Nakamura et al.⁶⁴ basé sur des scores à plusieurs niveaux (absent ou minime versus modéré ou sévère), ou un système plus objectif, quantitatif, comme celui proposé par Ueno et al.⁶⁶ consistant à compter les îlots dans les zones de forte densité. Un « tumor budding » important étant défini par la présence d'au moins 5 îlots tumoraux par champ au grossissement x 20, ou à un grossissement x 25 par un cut-off de 10 bourgeons tumoraux. Afin d'aider la mise en évidence de ces îlots, une étude immunohistochimique avec un anticorps anti-pan-cytokératines, peut être utile dans les cas où la stroma réaction est très inflammatoire (*Figure 13*).

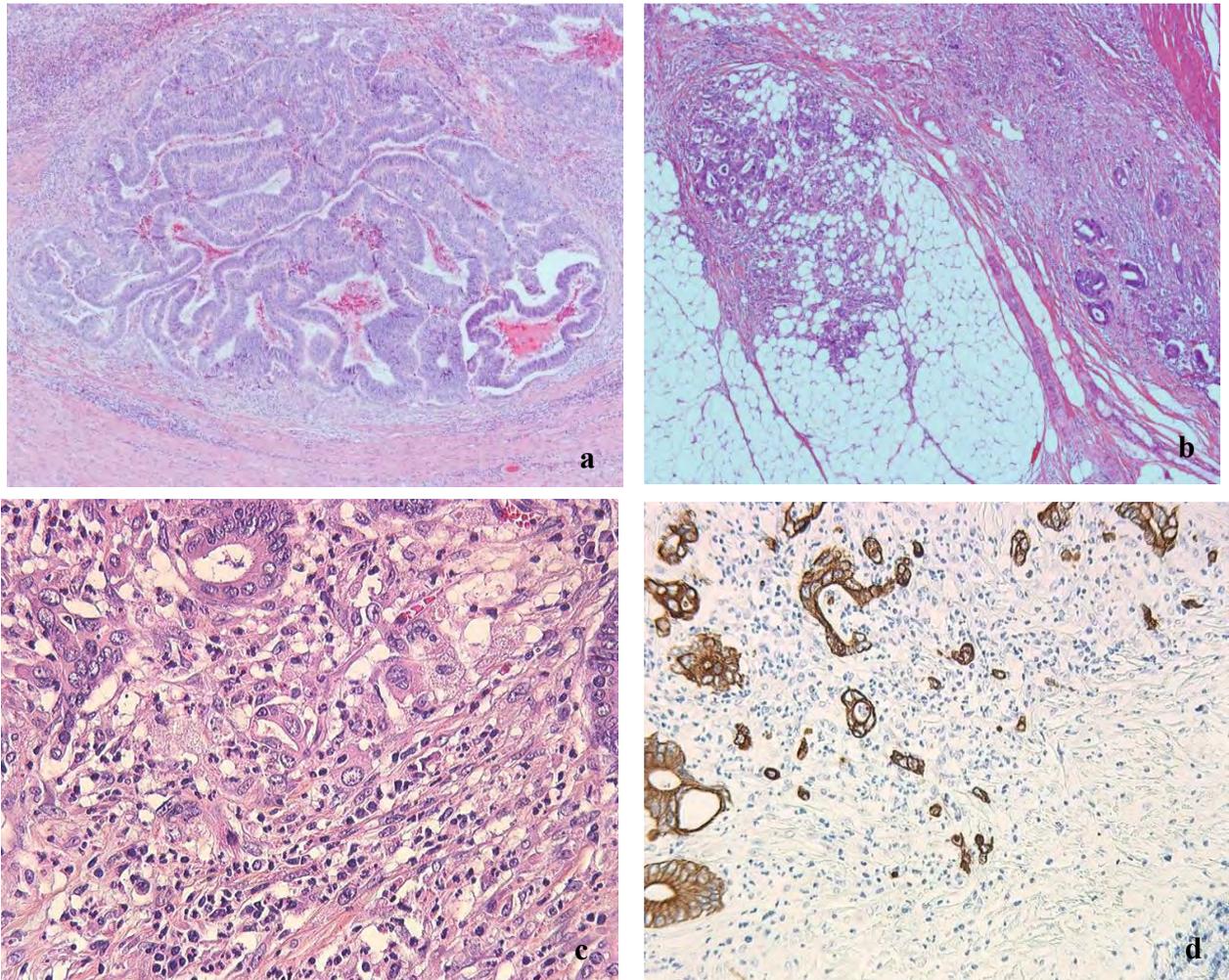


Figure 13 : Mode d'infiltration et "Tumor Budding" : a : Mode expansif (HE x40) ; b : Mode infiltrant (HE x 40) ; c : bourgeonnement tumoral (HE x 200); d : anticorps anti-pancytokeratines

3.6.5 Extension aux limites de résection chirurgicale

L'état des limites de résection pariétales (saines ou envahies) est un facteur important pour prédire le risque de récurrence locale.

Des travaux publiés dans le milieu des années 1950, par Quer et Grinnell^{67,68} recommandent une distance minimale de 5 cm entre le pôle de la tumeur et la limite de résection. Des années plus tard, des études, ont cependant rapporté que pour les cancers du rectum une marge de sécurité distale minimale de 1 cm, (distance mesurée sur une pièce non fixée et sans traction)⁶⁹ était suffisante et compatible avec un bon contrôle local même après traitement néoadjuvant.⁷⁰

A la fin des années 1980, des publications sur la technique d'exérèse extra-fasciale du mésorectum⁷¹ ont montré que cette technique chirurgicale réduisait significativement les

récidives locorégionales et respectait l'innervation pelvienne limitant les séquelles urinaires et sexuelles des résections rectales. Durant la même période, Quirke et al. ont également montré que la marge circonférentielle ou latérale était un facteur pronostique indépendant en terme de survie sans récurrence. De nombreuses publications ont alors suivi pour définir le seuil de positivité. A l'heure actuelle, ce seuil est fixé à 1 mm.⁵¹

En pathologie colorectale, la notion de marge circonférentielle est donc assez spécifique au rectum, bien que quelques études décrivent également une marge circonférentielle au niveau du colon droit^{72,73} mais qui ne fait pas encore aujourd'hui l'objet de recommandations particulières. Contrairement au rectum, où des recommandations sur la prise en charge des pièces de proctectomie ont été publiées, en accord avec le protocole établi par Quirke et Nagtegaal.^{74,75} Ce protocole consiste dans un premier temps, à contrôler à l'état frais, sur pièce non ouverte, l'intégrité du mésorectum en trois grades selon la classification de Quirke (*Tableau 4*) : complet, presque complet ou incomplet; puis à encreur la totalité du mésorectum non péritonisé tant en antérieur qu'en postérieur. La pièce une fois fixée sera ensuite échantillonnée de façon exhaustive, et la marge circonférentielle correspondant à la distance entre la tumeur et la limite de résection encrée pourra être mesurée microscopiquement. D'après les dernières recommandations de l'AJCC, cette dernière sera mesurée soit à partir de la tumeur soit de la structure tumorale la plus proche, telle qu'un ganglion métastatique ou un dépôt tumoral.

Tableau 4: Critères de qualité d'exérèse du mésorectum (Quirke P. et al. lancet 1986)

	Complet Grade 3	Presque complet Grade 2	Incomplet Grade 1
Aspect du mésorectum	Intact, Lisse	Modérément épais, irrégulier	Peu épais
Plaie du mésorectum	< 5mm	>5mm et musculéuse non visible	Musculéuse visible
Aspect de cône distal	Absent	Modéré	Présent
Aspect macroscopique de la marge	Lisse, régulière	Irrégulière	Très irrégulière

3.7. Prise en charge thérapeutique des CCR

La prise en charge thérapeutique des CCR est conditionnée avant tout par le stade de la maladie et diffère profondément entre les tumeurs de stade local ou localement avancé (stade I, II, III), et les tumeurs métastatiques (stade IV).

La résection chirurgicale tumorale complète est l'objectif des formes locales (et localement avancées) des CCR. L'indication d'éventuels traitements adjuvants repose en grande partie sur la présence de critères histologiques pronostiques évalués par l'analyse anatomopathologique de la résection de la pièce opératoire.⁵¹

3.7.1. Traitement chirurgical des adénocarcinomes coliques non métastatiques

Une résection chirurgicale première avec marge distale et proximale d'au minimum 5 cm (sur pièce fraîche) et exérèse en monobloc du mésocôlon attenant est recommandée. Dans les rares cas où il existe un envahissement des organes adjacents empêchant une résection monobloc de type R0 du cancer et des organes et structures envahies, un traitement d'induction pré-opératoire par chimiothérapie pourra être discuté pour rendre résécable la lésion.

Le type de résection chirurgicale dépend de la localisation tumorale :

- Hémicolectomie droite pour les tumeurs du côlon droit
- Colectomie segmentaire pour les tumeurs du côlon transverse
- Colectomie segmentaire ou hémicolectomie gauche pour les tumeurs du sigmoïde et du côlon gauche.
- Résection recto-sigmoïdienne pour les tumeurs de la jonction recto-sigmoïdienne, emportant 5 cm de mésorectum sous le pôle inférieur de la tumeur.
- Une colectomie totale pourra être proposée dans les cas de CCR s'intégrant dans un syndrome de Lynch associée ou non à une proctectomie en fonction des cas.⁷⁶

Pour les tumeurs in situ ou intra-muqueuses, une résection locale endoscopique peut être suffisante.

3.7.2. Traitement chirurgical des adénocarcinomes rectaux

La qualité de l'exérèse chirurgicale, exérèse dite « R0 » dans les cancers du rectum est le facteur pronostique et prédictif de récurrence essentiel.

Une tumeur sera considérée comme non résecable cliniquement ou à risque de résection R1 (facteur pronostique péjoratif) si elle est fixée à un organe ou à une structure de voisinage au toucher rectal et radiologiquement si la marge circonférentielle est < 1 mm en IRM, ceci incluant essentiellement les cancers T3-T4 du moyen et bas rectum et quelques tumeurs du haut rectum.

Dans ces situations, la prise en charge thérapeutique est à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire et un traitement néo-adjuvant sera, sauf contre-indications majeures, recommandé afin de rendre ces tumeurs résecables chirurgicalement. Le traitement néo-adjuvant de référence à l'heure actuelle est une radiochimiothérapie préopératoire associée à une chimiothérapie concomitante par fluoropyrimidine orale (capecitabine).⁷⁷ En effet les tumeurs du rectum étant peu radio-sensibles, il a été démontré que l'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie augmente la réponse tumorale et diminue de moitié le taux de récurrence locale à 5 ans par rapport à la radiothérapie seule (8% vs 16%).^{78,79} Cette radiochimiothérapie néo-adjuvante sera par la suite suivie d'une chirurgie d'exérèse en respectant un délai minimum d'au moins 7 semaines après l'arrêt du traitement.

Les modalités de la résection rectale varient en fonction du siège de la tumeur,

- Pour les cancers du haut rectum : une exérèse du rectum (proctectomie) et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion est recommandée.
- Pour les cancers du moyen et du bas rectum : **une exérèse complète du rectum et du mésorectum** est recommandée, avec une marge distale macroscopique d'au moins 1 cm et une marge latérale supramillimétrique
- Pour les tumeurs très bas situées, ou envahissant le sphincter externe ou le muscle releveur de l'anus, l'amputation abdomino-périnéale sera à envisager.
- Pour les petites tumeurs du rectum sous réserve d'une sélection rigoureuse, cTis ou cT1sm1, une résection par voie locale par chirurgie transanale, pourra être proposée. L'exérèse monobloc devra alors comporter toute l'épaisseur de la paroi rectale en regard de la tumeur, avec une marge de résection périphérique de 1 cm.

3.7.3. Traitements adjuvants des CCR

L'instauration d'un traitement adjuvant va dépendre pour tous les CCR du niveau d'infiltration tumorale (stade pT), de l'envahissement des ganglions (stade pN) et des critères histologiques pronostiques (*cf supra*).

Nous distinguerons cependant les cancers du côlon et du haut rectum (péritonisés), pris en charge de façon identique pour une chimiothérapie adjuvante, des cancers du moyen et bas rectum (non péritonisés), dont le traitement adjuvant, sera discuté en fonction de l'administration ou non d'une radiothérapie ou RCT néoadjuvante et de la réponse histologique évaluée sur la pièce opératoire.

Cancers du côlon et du haut rectum

- Pour les tumeurs de stade I : pas d'indication à un traitement adjuvant
- Pour les tumeurs de stades II : le standard est l'absence de traitement. La chimiothérapie adjuvante est à l'heure actuelle optionnelle et doit être discutée au cas par cas avec évaluation du rapport bénéfice/risque. Son indication dépend de la présence sur la pièce d'exérèse de facteurs de mauvais pronostic.

Les facteurs de mauvais pronostic reconnus et définis aujourd'hui dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive ⁵¹ sont : le stade pT4, le caractère peu ou indifférencié, le nombre de ganglions examinés inférieur à 12, la présence d'embolies vasculaires et/ou lymphatiques, d'engainements péri-nerveux, d'une perforation et d'une occlusion.

Chez ces patients présentant l'un de ces facteurs de mauvais pronostic, une détermination du statut MMR est indispensable. En effet, seuls les patients avec une tumeur pMMR (proficient Mismatch Repair) (sans instabilité des microsatellites) seront potentiellement éligibles à une chimiothérapie adjuvante. Les schémas thérapeutiques proposés devront alors avoir peu de risque toxique : fluoropyrimidines orales, LV5FU2 simplifié ou schéma FOLFOX 4 (à discuter en fonction de l'âge pour des tumeurs T4 et/ou avec moins de 12 ganglions.)

- Pour les tumeurs de stade III (avec envahissement ganglionnaire)

Une chimiothérapie post-opératoire par FOLFOX 4 ou XELOX est recommandée. En cas de contre-indications à l'oxaliplatine, une chimiothérapie par 5FU-acide folinique ou 5FU oral est recommandée ⁵¹.

Cancers du moyen et du bas rectum

Le traitement adjuvant dépend de l'administration pré-opératoire ou non d'une RCT et de la réponse histologique évaluée sur la pièce opératoire par des scores de régression.

♦ Pour les patients ayant reçu de RCT ou RT préopératoire :

- Si la réponse histologique est complète = ypT0N0 = pas de traitement adjuvant
- Si tumeurs ypT3-T4 N0 ou ypN1-2, ou les tumeurs avec résection R1 : il n'existe pas de consensus, une chimiothérapie semble être indiquée uniquement si les ganglions sont envahis et si l'âge du patient le permet (évaluation oncogériatrique).

♦ Pour les patients n'ayant pas reçu une RCT ou RT préopératoire :

- pour les tumeurs pT3-T4 N0 R0 : Pas de traitement post-opératoire
- Si tumeur avec résection R1 ou tumeur perforée : RCT associée à une fluoropyrimidine
- Si tumeurs avec envahissement ganglionnaire pN1-N2 : la RCT est indiquée, en tenant compte de l'âge du patient (évaluation oncogériatrique).

3.7.4. Traitements des CCR métastatiques

Environ 15 à 20% des patients atteints de CCR présentent des métastases hépatiques synchrones au moment du diagnostic et 20% présenteront des métastases hépatiques ou extra-hépatiques (péritoine (carcinose péritonéale), poumon, squelette, cerveau, etc...) métachrones dans les 5 ans après le traitement initial.

Le traitement des CCR métastatiques est donc un traitement multimodal faisant intervenir:

- la chirurgie de la tumeur primitive ; indiquée si présence de complications (hémorragie, perforation, occlusion) et dans les cas où les métastases associées sont résécables,
- la résection des métastases par chirurgie et/ou la stérilisation par radiologie interventionnelle,

- la chimiothérapie pré, péri ou post-opératoire incluant des monochimiothérapies (LV5FU2, Xeloda), des bichimiothérapies (FOLFIRI, FOLFOX) ou des trichimiothérapies (FOLFIRINOX)
- et les thérapies ciblées, Bevacizumab (Avastin®) : anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ou VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), ou encore le Cetuximab (Erbix®) ou le Panitumumab (Vectibix®) : anticorps monoclonaux spécifiquement dirigés contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF-R). Ces thérapies ont en effet à l'heure actuelle une place en association aux chimiothérapies classiques dès les premières lignes.

La place de chacun de ces traitements sera bien sûr discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, et dépendra de l'état général du patient, de l'objectif du traitement, à visée curative, ou palliative mais également pour la prescription des thérapies ciblées, des facteurs moléculaires prédictifs de réponse, et notamment de la détermination du statut du gène *RAS* pour les anti-EGF-R qui n'ont l'AMM que pour les tumeurs métastatiques *RAS* non muté. (*cf chapitre marqueurs moléculaires*).

4. Les marqueurs moléculaires dans les cancers colorectaux

Les biomarqueurs utilisés en pratique clinique à l'heure actuelle dans la prise en charge des CCR sont à visée diagnostique, prédictive, ou pronostique. Aussi, il est recommandé d'effectuer une recherche :

- de phénotype MMR pour le diagnostic de syndrome de Lynch et comme facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie chez certains patients de stade II
- de mutations *RAS* chez les patients métastatiques dans le but de prédire la réponse au traitement par anti-EGFR
- Et de mutation *BRAF* associée à un très mauvais pronostic pour l'inclusion dans d'éventuels essais thérapeutiques ou pour intensification du traitement..

L'évaluation de ces biomarqueurs peut se faire aussi bien sur la pièce opératoire que sur une biopsie de la tumeur primitive, ou, sur une métastase.

4.1. Statut RAS et traitement anti-EGFR

4.1.1 Voie de l'EGF (Epidermal Growth Factor)

Le récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGF-R), ou HER1, est une protéine transmembranaire de la classe des récepteurs à activité tyrosine kinase, de la famille des récepteurs HER (HER1, HER2 ou ErbB2, HER3 et HER4). Il est constitué d'un domaine extracellulaire assurant la fixation du ligand (EGF, TGF α , etc.), d'un domaine transmembranaire et d'un domaine effecteur tyrosine-kinase intracellulaire. La fixation du ligand entraîne une activation du récepteur et déclenche, par phosphorylations successives, l'activation de deux voies de signalisation intracellulaire d'aval : la voie RAS/RAF/MEK/MAPK et la voie PI3K/AKT/m-Tor. Ces voies activent, *in fine*, la transcription de gènes impliqués dans la prolifération, la migration, l'adhésion, la différenciation cellulaire, ainsi que la résistance à l'apoptose et l'angiogenèse.

Une sur-activation de la voie de l'EGF est impliquée dans un grand nombre de CCR et l'efficacité thérapeutique du blocage de la voie EGF est aujourd'hui largement établie dans la prise en charge des CCR.

Depuis 2004, deux anticorps monoclonaux thérapeutiques sont utilisés: le Cetuximab et le Panitumumab. Ces molécules agissent comme des antagonistes qui se lient à l'EGF-R avec une haute spécificité et bloquent la dimérisation du récepteur induite par le ligand et donc son activation. Leur efficacité est désormais bien démontrée dans le traitement des CCR métastatiques.⁸⁰

Les mutations des oncogènes *RAS* (*KRAS* et *NRAS*) activent de façon constitutive la voie EGFR et rendent inefficaces les anticorps anti-EGFR. La prescription des anticorps anti-EGFR en 2016 est donc restreinte aux tumeurs RAS « sauvages » c'est-à-dire sans mutation du gène *KRAS* ni du gène *NRAS* (avec initialement restriction de prescription en 2008 pour les tumeurs avec mutation *KRAS* exon 2 puis étendue aux tumeurs avec mutation de l'exon 3 et 4 de *KRAS* et des exons 2,3 et 4 de *NRAS* à partir de 2013).

4.1.2. Voies RAS et mutations des gènes *RAS*

Les protéines RAS sont constituées de 3 isoformes : *KRAS* (*Kirsten Rat Sarcoma*), *HRAS* (*Harvey Rat Sarcoma*) et *NRAS* (*Neuroblastoma Rat Sarcoma*). Ce sont des protéines cytosoliques à activité GTP-ase situées sur la face interne de la membrane cytoplasmique.

Leur activation est déclenchée par l'intermédiaire de récepteurs transmembranaires à tyrosine-kinase dont l'EGF-R (*Epidermal Growth Factor-Receptor*). Les protéines RAS jouent un rôle « d'interrupteur » au sein des voies de signalisation et oscillent entre deux états : un état actif où elles sont liées au GTP (Guanine-Tri-Phosphate) leur permettant transitoirement l'interaction avec d'autres molécules intracellulaires effectrices, comme la protéine RAF et l'activation de différentes voies de signalisation ; RAS/MAP-kinases et PI3K/AKT et un second état inactif où elles sont liées au GDP (Guanine-Di-Phosphate). L'activation des protéines survient lors du remplacement du GDP par le GTP et inversement, leur inactivation est provoquée par l'hydrolyse du GTP en GDP par des protéines de régulation telles que les GAP (GTPases Activating Proteins), ainsi que par l'activité GTPase intrinsèque de la protéine RAS elle-même. (Figure 14)

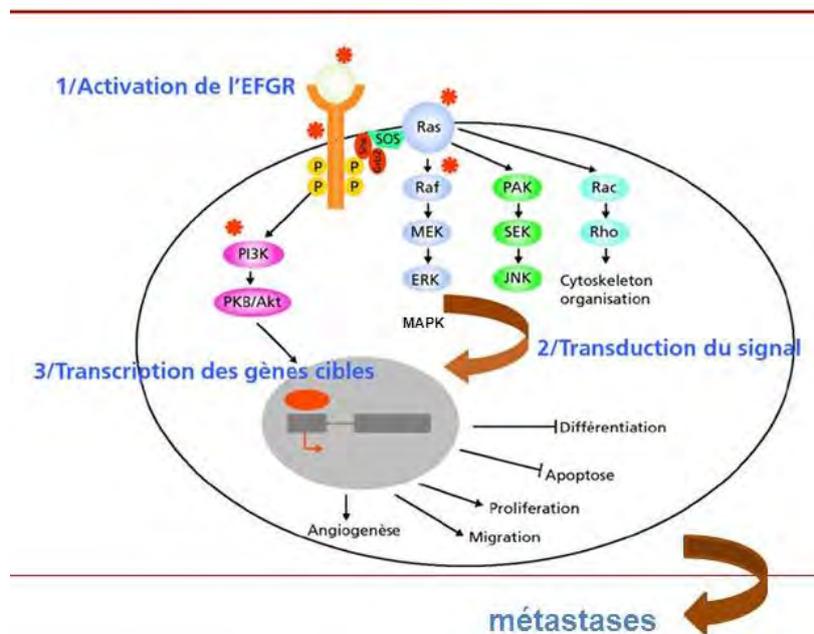


Figure 14 : Voies d'activation du récepteur à l'EGF

Dans les CCR, des mutations du proto-oncogène *KRAS* sont observées dans 40 à 50% des cas. Il s'agit le plus souvent de mutations faux-sens survenant au niveau de « hot-spot » (Figure 15). Les mutations les plus fréquentes surviennent dans 40% des cas au niveau de l'exon 2, (codons 12 et 13). Dans moins de 10% des cas, elles concernent l'exon 3 (codons 61 et 59) et l'exon 4 (codons 117 et 146).⁸¹ Les mutations de *NRAS* sont beaucoup plus rares et atteignent les exons 2 et 3.^{82 83}



Figure 15: "Hot-spot" des mutations du gène RAS

La recherche de mutation *RAS* est donc à présent fortement recommandée chez tout patient métastatique, et est une étape préliminaire indispensable avant toute prescription de traitement anti-EGFR (AMM 2008 puis 2013).

La recherche de mutation *RAS* s'effectue en biologie moléculaire sur des prélèvements tumoraux congelés ou fixés et inclus en paraffine (FFPE). Le fixateur idéal est le formol 4 % et le délai de fixation ne doit pas dépasser 48 heures pour obtenir de l'ADN analysable. Une fois la zone tumorale à analyser sélectionnée par le pathologiste et macrodisséquée, l'ADN tumoral pourra être extrait, et une analyse moléculaire par différentes techniques pourra être réalisée. Outre la valeur prédictive de ces mutations *RAS*, il a récemment été démontré que la présence d'une mutation dans les tumeurs des patients de stade II et III aurait également une valeur pronostique péjorative.^{84,85} Toutefois la recherche de mutation *RAS* dans ces groupes de patients n'est pas encore recommandée en pratique clinique en dehors d'essais cliniques.

4.2. La détermination du statut MMR

Il existe plusieurs indications pour le test MMR :

- A visée diagnostique, afin de permettre le dépistage du syndrome de Lynch (*cf Généralités*). A l'heure actuelle, les recommandations françaises établies en 2004, indiquent que seuls les patients fortement suspects d'être porteurs du syndrome ont une indication à une consultation oncogénétique d'emblée.²² Dans les autres cas, une stratégie de dépistage en deux étapes, reposant sur un pré-ciblage somatique par le test MMR puis une orientation en consultation oncogénétique des patients porteurs d'une tumeur dMMR seulement, doit être proposée à tout patient présentant un CCR ou une tumeur du spectre de Lynch, associée à :

- Un âge au moment du diagnostic inférieur à 60 ans (50 ans pour les tumeurs de l'endomètre)
- Ou à un antécédent personnel et/ou familial au 1^{er} degré d'une tumeur appartenant au spectre de Lynch.

- A visée thérapeutique et pronostique

En effet des études ont montré que les malades ayant une tumeur MSI avaient un meilleur pronostic plus particulièrement les stades II et III, que les malades ayant une tumeur MSS. Il n'a cependant pas été observé de différence entre les malades atteints de CCR MSI sporadique et ceux atteints d'un CCR héréditaire.⁸⁶

De plus ces malades ayant une tumeur MSI semblent répondre différemment à certaines chimiothérapies, en effet chez ces patients une chimiothérapie adjuvante par 5FU/acide folinique seul semble ne montrer aucun bénéfice.⁸⁷ Il est donc recommandé de réaliser un test MMR pour les patients de stade II si cette chimiothérapie est envisagée (*cf chapitre traitement*).

La détermination du statut MMR d'une tumeur peut s'effectuer par deux méthodes fortement corrélées : soit par méthode immunohistochimique, très largement utilisée en pratique quotidienne par les pathologistes et visant à étudier l'expression des protéines MMR ; ou par génotypage en biologie moléculaire permettant d'étudier l'instabilité des microsatellites.

a) L'immunohistochimie (IHC)

La technique d'immunohistochimie représente une bonne alternative au génotypage. En effet, les altérations génétiques ou épigénétiques des gènes *MMR*, se traduisent le plus souvent au niveau protéique par une perte de fonction et d'expression des protéines MMR. A l'état normal, ces protéines sont ubiquitaires et de localisation nucléaire. Elles sont exprimées dans les cellules de l'épithélium des cryptes coliques, dans les lymphocytes, les cellules endothéliales, et les cellules du stroma, ce qui constitue un excellent témoin interne pour la technique IHC. L'expression des principales protéines du système MMR est étudiée à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés contre ces protéines : hMLH1, hMSH2, hPMS2, hMSH6. La perte d'expression des protéines hMLH1 et hMSH2 est exclusive, c'est-à-dire qu'elle ne concerne généralement que l'une des deux protéines. En revanche en cas de perte d'expression de hMLH1, une perte conjointe de hPMS2 sera observée. De la même manière

une perte de hMSH2 sera toujours accompagnée d'une perte de hMSH6. Il existe toutefois de rares cas de perte isolée de hPMS2 ou de hMSH6. (Figure 16)

L'extinction des protéines hMSH2, hMSH6 et hPMS2 est un bon argument pour une origine constitutionnelle. L'extinction de hMLH1 peut en revanche être liée soit à une mutation constitutionnelle, soit à une hyperméthylation de son promoteur, phénomène épigénétique secondaire à la sénescence fréquent dans les CCR sporadiques. La perte d'expression de la protéine hMLH1 en IHC devra donc être complétée par une recherche d'hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1*, afin de discriminer une origine sporadique, d'une origine héréditaire.

L'IHC est donc une technique peu onéreuse et particulièrement sensible, (plus de 90% de sensibilité) pour détecter une déficience du système MMR et de la protéine défectueuse, permettant ainsi d'orienter les généticiens vers le gène *MMR* à séquencer. Cette technique peut toutefois être mise en défaut en cas de mutation faux-sens, responsable d'une perte de fonction mais pas d'expression de la protéine.

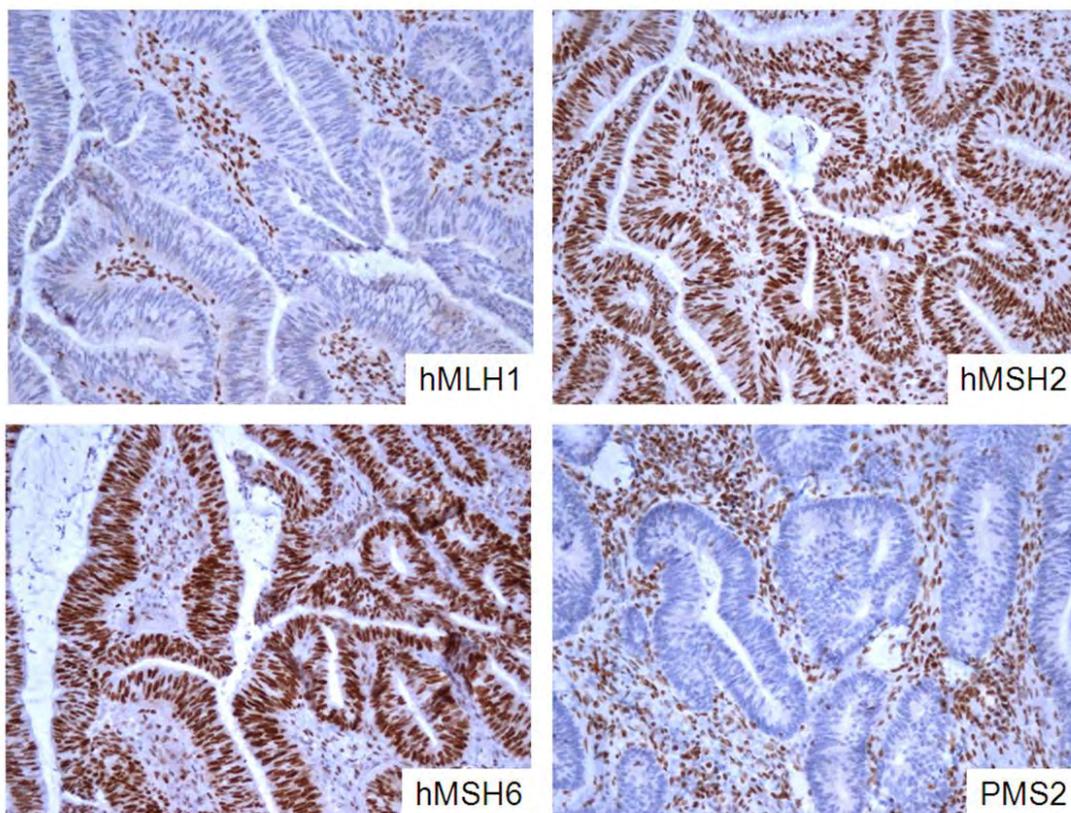


Figure 16: IHC des protéines MMR : perte d'expression conjointe de hMLH1 et hPMS2

b) La recherche d'instabilité microsatellitaire (IMS)

Cette technique consiste à rechercher en biologie moléculaire la présence d'une instabilité des microsatellites, qui sont des petites séquences d'ADN non codantes répétées tout le long du génome humain. Ces séquences sont constituées d'une à cinq paire de bases répétées quinze à trente fois. Du fait de ces répétitions, ils sont fréquemment sujets aux erreurs de réplifications et nécessitent donc très souvent l'intervention du système MMR. Lorsque ce système est défaillant, les microsatellites cumulent les erreurs. Ces erreurs conduisent à l'apparition de nouveaux allèles de tailles différentes de ceux de l'ADN germinale. Ce phénotype instable est constant dans les CCR et associés à l'inactivation d'un des gènes MMR principaux. Ces néo-allèles sont détectables par biologie moléculaire. Un panel permettant l'étude de 5 marqueurs nucléotidiques quasi monomorphes (c'est-à-dire présentant peu de variants de taille) dans la population mondiale (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-22, NR-24 ou NR27) a été recommandé.⁸⁸ (Figure 17). Ce panel permet d'établir le statut MSI d'une tumeur avec une sensibilité et une spécificité de 100%, sans nécessité de recourir à une analyse comparative de l'ADN constitutionnel.⁸⁹ Comme il existe tout de même de rares variants alléliques (polymorphisme), une tumeur ne sera considérée MSI que si au moins 3 des 5 marqueurs sont instables dans la tumeur.

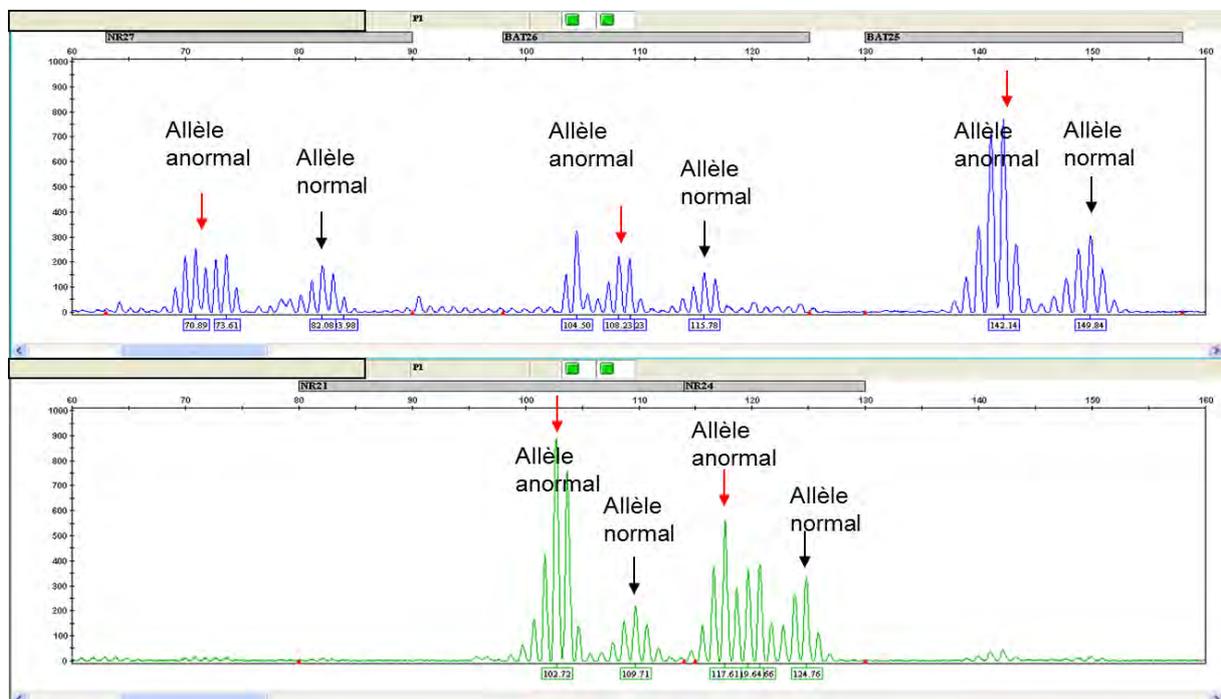


Figure 17 : Profil d'instabilité moléculaire

Cette technique moléculaire est une méthode fiable et robuste, mais nécessitant suffisamment de matériel tumoral de bonne qualité. Par ailleurs, elle ne permet pas de déterminer la protéine et donc le gène en cause, contrairement à la technique d'IHC.

Ces deux méthodes sont par ailleurs fortement corrélées.

4.3. La recherche de mutation du gène *BRAF*

Le gène *BRAF* code pour la protéine B-raf correspondant à une sérine/thréonine-kinase localisée dans la voie de l'EGFR (*Figure 14*). Dans les CCR, la mutation du gène *BRAF* est observée dans 5 à 10% et il s'agit dans plus de 95% des cas de la mutation *BRAF* V600E (mutation de type transversion T>A, entraînant un changement d'acide aminé en position 600 où une valine (V) devient un acide glutamique (E)). Cette mutation activatrice, induit une activation permanente de la voie des MAP kinases similaire à celle décrite lors des mutations des gènes *RAS*. La mutation *BRAF* V600E est mutuellement exclusive des mutations de *RAS*; ceci pourrait s'expliquer par l'implication de chacune d'elle comme mutation «driver» activatrice de la même voie de signalisation.⁸¹ Elle survient de plus préférentiellement dans les tumeurs de localisation proximale (25 à 30%) et beaucoup plus fréquemment dans les cancers sporadiques MSI (50-80%).⁹⁰

Cette dernière caractéristique permet d'utiliser la mutation de *BRAF* comme aide diagnostique au syndrome de Lynch devant une tumeur MSI. En effet, la mutation *BRAF* n'est que très rarement retrouvée dans un syndrome de Lynch, sa présence associée à une tumeur MSI serait donc plutôt en faveur d'une origine somatique et permettrait de surseoir à une consultation d'oncogénétique à moins que le tableau ne soit vraiment très évocateur.⁸¹

Par ailleurs, la valeur pronostique de la mutation *BRAF* V600E dans les CCR métastatiques est ce jour clairement établie. Cette dernière confère en effet à la tumeur un très mauvais pronostic, et est associée à une nette diminution de la survie globale, particulièrement pour les tumeurs MSS.^{90,91} Sa présence peut donc influencer la prise en charge thérapeutique, en incitant à un traitement par chimiothérapie intensifiée dès la première ligne et en incitant à inclure les patients dans des études évaluant les thérapies ciblées anti-BRAF. Des travaux récents viennent de confirmer le mauvais pronostic des mutations BRAF chez les patients de stade II et III.

Le rôle prédictif de résistance aux anti-EGFR de la mutation *BRAF* dans le traitement des CCR métastatiques est largement suspecté mais n'a jamais été clairement établi. En pratique, il n'y a donc pas de contre-indication aux anti-EGFR en présence d'une mutation de *BRAF*.

5. Les données indispensables au compte-rendu anatomopathologique

Le compte rendu anatomopathologique du cancer colorectal (CCR) est un élément essentiel pour déterminer les facteurs histopronostiques permettant d'adapter de façon personnalisée les traitements des patients atteints de CCR.

Il repose essentiellement sur des critères macroscopiques et histologiques, et s'appuie sur les dernières versions des classifications TNM (UICC 7^{ème} édition, 2009),⁴⁸ OMS 2010 des Tumeurs Digestives,³² ainsi que sur les dernières recommandations de pratiques cliniques pour les cancers du rectum.⁹²

Les critères renseignés dans ce compte-rendu peuvent être pronostiques ou prédictifs. Ils doivent donc être lisibles et facilement interprétables afin de faciliter leur interprétation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

En France, la Société Française de Pathologie (SFP) a défini en 2009, un contenu minimum des items à renseigner dans les comptes rendus de pièce d'exérèse pour cancer du côlon ou du rectum. Cela peut être rédigé sous une forme standardisée (texte structuré ou grille) ou sous forme d'un texte libre à condition que ces critères soient facilement interprétables.

La SFP ainsi que l'Institut national du cancer (INCa) ont donc publié sur leur site internet en 2009 un exemple type de compte-rendu comportant les données minimales à renseigner. Ce dernier a été mis à jour en 2011 (*Annexe 2*).

Ces recommandations ont également été publiées dans d'autres pays, comme aux Etats-Unis où le Collège des Pathologistes Américains (CAP) a également publié en 2009 sur son site, un protocole pour l'examen des pièces d'exérèse de tumeurs primitives du côlon ou du rectum^{93,94}, révisé en 2016^{95,96}, ou encore en Angleterre avec le Royal College of Pathologist (RCP)⁹⁷ qui a publié sur son site en 2014, un chapitre entier consacré à la prise en charge d'un CCR.

A l'heure de l'accréditation, ces publications s'intègrent parfaitement dans une démarche d'assurance qualité.

En France en 2016, un compte-rendu anatomopathologique (CRAP) d'une pièce d'exérèse de CCR doit donc comporter au minimum les données suivantes :

- ♦ Données administratives, incontournable pour des raisons administratives et de traçabilité.

- ♦ Renseignements cliniques, devant être remplis par le chirurgien et/ou le clinicien, mentionnant la topographie de la tumeur, le type de chirurgie, la présence ou non d'un traitement néo-adjuvant, de métastases et pour les cancers du rectum, l'intégrité du mésorectum. Au CHU de Toulouse, une feuille de renseignements cliniques à remplir par le chirurgien pour tous cancers du rectum doit être systématiquement adressée au service d'Anatomie Pathologique (*Annexe 3*).

- ♦ Examen macroscopique : réalisé dans le service de pathologie, portant sur la description de la pièce : longueur, taille tumorale, distance entre la tumeur et la limite de résection la plus proche, pourcentage d'envahissement de la circonférence, présence ou non d'une perforation en zone tumorale, de carcinose péritonéale, d'autres lésions éventuelles et pour les pièces de proctectomie, l'intégrité du mésorectum, reposant sur les grades décrit par Quirke et al. (*cf supra*). Cette étape permet également avant fixation, de réaliser des prélèvements pour la tumorothèque.

- ♦ Examen microscopique devant suivre un cheminement précis afin de n'oublier aucun paramètre important, d'où l'intérêt de la check-list proposée par la SFP et publiée sur les sites de la SFP et de l'INCa.
Les items minimaux devant figurer dans la description microscopique ont été largement détaillés ci-dessus et sont présentés dans le compte-rendu type publié sur les sites de la SFP et de l'INCA (*Figure 18*)

COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE
DONNÉES MINIMALES À RENSEIGNER POUR UNE TUMEUR PRIMITIVE
CÔLON - RECTUM (C18/C19/C20) - PIÈCES OPÉRATOIRES

Identifiant médecin pathologiste

N° de compte rendu
 Nom de la structure d'anatomie et cytologie pathologiques et n° FINESS
 Signataire du compte rendu
 Date de signature du compte rendu

Compte rendu de la pièce opératoire

Description de la pièce opératoire (sous la responsabilité du préleveur)*

Type de prélèvement

Colectomie droite/colectomie transverse/colectomie gauche/sigmoïdectomie/exérèse locale
 endorectale/exérèse du rectum et mésorectum/amputation abdomino-périnéale/anoproctectomie/autre

Organe/région anatomique

Côlon/Rectum

Localisation de la/des tumeur(s) dans l'organe

Côlon ascendant/angle colique droit/côlon transverse/angle colique gauche/côlon
 descendant/sigmoïde/rectum/autre

Description histopathologique

Type histologique¹

Adénocarcinome lieberkühnien/carcinome indifférencié/carcinome à cellules en bague à chaton/carcinome
 colloïde (mucineux)/carcinome médullaire/autre

Grade histopronostique¹

Pour les adénocarcinomes lieberkühniens : bien différencié/moyennement différencié/peu différencié

Extension tumorale

Tranches de section chirurgicales :
 ▪ État de la tranche de section distale : saine/envahie
 ▪ Pour tumeur rectale : marge circonférentielle en mm

Autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs

Emboles vasculaires : oui/non
 Infiltration péri-nerveuse : oui/non
 Evaluation de la régression tumorale (en cas de traitement néo-adjuvant)

Critères permettant de déterminer le pT/pN

Critères relatifs à la tumeur :
 Degré d'infiltration de la paroi colorectale, péri-colorectal, et des organes adjacents
 Présence d'une perforation en zone tumorale
 Présence de dépôts tumoraux dans le méso

Critères relatifs aux ganglions :

Nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés

pT/pN²

Notes

- * Le pathologiste ne peut renseigner ces données que si elles lui ont été transmises.
- Un «/» dans le texte équivaut à « ou ».
- ¹ Selon la classification OMS en vigueur. En son absence, la classification utilisée est à préciser.
- ² L'année de la classification UICC utilisée est mentionnée dans le texte à la suite du pTNM.

Figure 18 : Items minimaux pour le compte-rendu d'Anatomopathologie version 2011 édités par l'INCa

OBJECTIFS

Les objectifs de notre travail étaient, à partir d'une large cohorte de CCR pris en charge dans les régions Midi-Pyrénées et Aquitaine:

- 1) D'évaluer l'application des recommandations concernant la description des critères histologiques indispensables sur les pièces d'exérèse de cancers du côlon et du rectum afin d'identifier les difficultés rencontrées par les pathologistes.
- 2) Identifier les critères (histologiques et cliniques) associés à la prescription de chimiothérapie adjuvante chez les patients de stade II
- 3) Et d'évaluer les pratiques de réalisation des tests moléculaires et leurs implications thérapeutiques en 2010.

MATERIELS ET METHODES

Notre travail est une étude ancillaire au projet EvaCCoR mené par les réseaux de cancérologie d'Aquitaine et de Midi-Pyrénées en 2010.

1. PROJET EVACCOR

Ce projet est une étude observationnelle rétrospective, menée dans deux régions Aquitaine et Midi-Pyrénées en 2010, sous l'initiative des réseaux de cancérologie d'Aquitaine et de Midi-Pyrénées, en collaboration avec les Centres de Coordination en Cancérologie (3C) et les professionnels de la région.

Les objectifs de cette étude étaient de deux ordres :

- Evaluer l'adéquation de la prise en charge initiale avec les référentiels régionaux, grâce à la description d'indicateurs de qualité de prise en charge définis par des groupes d'experts.

- Et évaluer la pluridisciplinarité de la prise en charge initiale de ces cancers et notamment la qualité des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) (*quorum, temporalité, présence des éléments médicaux nécessaires à l'élaboration d'une proposition dans la fiche RCP*).

L'objectif *in fine* de ce projet était de contribuer à l'amélioration de la qualité des soins, notamment en favorisant l'application des recommandations de pratique dans les établissements prenant en charge des patients atteints de cancers colorectaux.

1.1. Pilotage de l'étude

Un comité de pilotage (COFIL) interrégional a été constitué afin de garantir la représentativité des différents acteurs impliqués dans le projet : les cliniciens d'une part et les responsables des réseaux de cancérologie d'autre part.

1.2. Sélection de la population et échantillonnage

- La population source était constituée de patients âgés de 18 ans et plus, pris en charge pour un cancer colorectal quel que soit le stade, et présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en Aquitaine ou en Midi-Pyrénées.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Tout patient atteint d'un cancer colorectal présenté en RCP entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 mars 2011 et diagnostiqué entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2010, en Aquitaine ou en Midi-Pyrénées.
- Pour une prise en charge initiale réalisée en Aquitaine ou en Midi-Pyrénées.

Les critères d'exclusion étaient :

- Tout patient enregistré pour la première fois pour une rechute ou pour un suivi après traitement,
 - Tout patient présenté en RCP pour un cancer colorectal, diagnostiqué en 2010, et dont la prise en charge n'a pas été réalisée au moins en partie en Midi-Pyrénées ou en Aquitaine,
 - Les cancers de stade « pTis » sur biopsie initiale
 - Les types histologiques suivants : sarcome, GIST, tumeur neuro-endocrine, lymphome.
- La constitution de l'échantillon s'est ensuite faite en tirant au sort un patient sur deux enregistré dans le Dossier Communiquant de Cancérologie (DCC) de chacune des deux régions pour un cancer colorectal, soit environ 1000 nouveaux cas par région.

1.3. Recueil des données et saisie

Le recueil de données a ensuite été réalisé entre 2011 et 2013 par les attachés de recherche clinique (ARC) des deux régions à l'aide d'une grille de recueil. Un guide de remplissage et une formation spécifique commune aux deux ARC ont été réalisés afin de garantir la qualité et l'homogénéité du recueil. Les données ont été recueillies à partir des fiches RCP et complétées par un retour aux dossiers médicaux dans les établissements (dossier d'hospitalisation, comptes rendus opératoires, anatomo-pathologiques et dossiers de consultation). Les dossiers médicaux des cabinets médicaux extérieurs n'ont pas été consultés.

La grille de recueil comportait 14 parties ⁹⁸:

- Informations générales sur le patient
- Lieux des prises en charge
- Antécédents et pathologies associées
- Diagnostic - Bilan pré-thérapeutique – Bilan d’extension
- Examen anatomopathologique de la biopsie ou de la résection endoscopique
- Chirurgie
- Examen anatomopathologique des pièces opératoires
- Autres traitements
- Tumorothèque et Recherches génétiques (somatiques : test MSI, mutation *KRAS* et constitutionnelle : consultation oncogénétique)
- Fiches RCP
- Adéquation entre la proposition de la RCP et le traitement effectué
- Traçabilité de la fiche RCP dans le dossier médical
- Dispositif d’annonce (recueilli uniquement en Midi-Pyrénées)
- Etat aux dernières nouvelles

La saisie des données a été réalisée sous un masque ACCESS par les ARC des deux régions et une secrétaire en Midi-Pyrénées.

1.4. Protection des données et déclaration à la CNIL

Le protocole a fait l’objet d’une demande d’autorisation de traitement de données à caractère personnel auprès du Comité Consultatif sur le Traitement de l’Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et de la Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés (CNIL) en application des articles 40-1 et suivants de la loi « Informatique et Libertés ».

Les ARC de chaque région ont intégré au moment du recueil dans le dossier médical une note d’information afin que le médecin puisse informer le patient du recueil des données lors de la consultation. Une information des professionnels de santé a été organisée dans chaque établissement concerné, par l’intermédiaire des 3C en Midi-Pyrénées et des directions des établissements en Aquitaine. Les données anonymisées ont circulé au sein des deux réseaux lors de l’analyse et de l’interprétation des résultats, et des 3C et des professionnels de santé lors d’une étape de restitution des résultats.

2. TRAVAIL PERSONNEL

2.1. Sélection des populations

2.1.1. Evaluation de la qualité des critères anatomopathologiques sur les pièces opératoires

Critères d'inclusions

Afin d'évaluer les critères anatomopathologiques indispensables dans un compte-rendu d'exérèse de cancers du côlon ou du rectum, seuls les patients ayant eu une résection chirurgicale de la tumeur primitive avec examen anatomopathologique de la pièce opératoire ont été inclus.

Lorsqu'un même patient présentait plus d'une tumeur, seule la plus agressive a été étudiée.

Critères d'exclusion

Ont donc été exclus de notre étude :

- Les patients ayant eu une résection endoscopique seule ou suivie d'une chirurgie complémentaire (19 patients)
- Les patients ayant eu une exérèse par voie trans-anales (12 patients)
- Les patients ayant eu une laparotomie exploratrice ou une colostomie seule (212 patients).
- Les patients n'ayant pas été opérés (231 patients)

2.1.2. Identification des critères associés à la prescription de chimiothérapie adjuvante chez les patients de stade II

Ces critères ont été étudiés pour les patients de stade II de la population opérée définie ci-dessus uniquement.

2.1.3. Evaluation de la pratique de réalisation des tests moléculaires

Les tests moléculaires peuvent être réalisés aussi bien chez des patients opérés que chez des patients non opérés, (à partir de la biopsie de la tumeur). La recherche de mutation *KRAS* peut

par exemple être réalisée chez un patient métastatique non opéré dans le but de prescrire une thérapie ciblée.

L'évaluation de la réalisation de ces tests a donc été étudiée sur l'ensemble de la cohorte EvaCCoR (opérés et non opérés).

2.2. Caractéristiques des populations étudiées

Pour les deux populations, la cohorte EvaCCoR et la population « opérée », les caractéristiques suivantes ont été recueillies :

- Données cliniques : sexe, âge, région de présentation en RCP et de prise en charge, (Aquitaine ou Midi-Pyrénées), score de comorbidité selon Charlson décliné en trois catégories, pas de co-morbidité, score =1 ou score >2, ⁹⁹ antécédents personnels de CCR ou de cancers du spectre étroit de Lynch (cancer de l'endomètre, intestin grêle, et voies urinaires excrétrices hautes), antécédents familiaux de CCR et lorsque cela était précisé le degré de parenté, la localisation de la tumeur principale séparée en côlon droit (caecum, côlon ascendant et transverse), côlon gauche (côlon descendant et sigmoïde), côlon sans autre précision (SAI) et rectum (haut rectum, moyen et bas rectum et rectum SAI)).
- Stade de la maladie : séparé en stade « 0 » (incluant les cas après traitement néo-adjuvant (hors exérèse endoscopique ou trans-anale), sans résidu tumoral = stades ypT0 ou avec tumeur intra-épithéliale n'infiltrant pas la paroi colorectale = ypTis), stade I, II, III, et IV (*cf chapitre généralités*)
- Données thérapeutiques : présence ou non d'un traitement néo-adjuvant (incluant radiothérapie, chimiothérapie ou radiochimiothérapie).

2.3. Evaluation des critères anatomopathologiques indispensables sur les CRAP

2.3.1. Définition des critères anatomopathologiques indispensables

Ces critères ont été définis à partir des recommandations applicables en 2010 : fiche de renseignement publiée sur le site de l'INCa et de la SFP (*Annexe 2*), classification OMS 2010, et classification UICC 7^{ème} édition.

Les données recueillies dans l'étude EvaCCoR, nous ont permis d'étudier douze de ces critères histologiques, indispensables pour établir le stade pTN et considérés comme des facteurs histopronostiques majeurs pouvant influencer la prise en charge des patients.

Ces douze critères étaient les suivants :

- **Le type histologique** défini selon la classification OMS 2010 (*cf chapitre généralités*) et recueilli comme suit dans la grille EvaCCoR

TYPE HISTOLOGIQUE (mutuellement exclusifs – lymphomes/ sarcome exclus)			
Reliquat tumoral	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Non précisé <input type="checkbox"/>
Morphologie	Code CIMO-3 : /_/_/_/_/_/ / 3		
Adénocarcinome lieberkhunien <input type="checkbox"/>	ADK mucineux (= colloïde= mucipare) <input type="checkbox"/>	ADK à cellules en bague à chaton <input type="checkbox"/>	
Carcinome médullaire <input type="checkbox"/>	Carcinome indifférencié <input type="checkbox"/>	Carcinome à petites cellules <input type="checkbox"/>	
ADK SAI <input type="checkbox"/>	Autre <input type="checkbox"/>		

Figure 19: Grille de recueil : partie « Examen anatomopathologique des pièces opératoires » : type histologique

Il est admis dans la classification OMS 2010 que les ADK SAI, et lieberkhüniens, définissent le même type histologique, les cas ayant donc été codés « adénocarcinome lieberkhüniens » et « ADK SAI » ont été regroupés en une seule catégorie : Adénocarcinome lieberkhünien ou « SAI ». Les cas codés « Autres », ont été croisés avec le code CIMO-3 afin de connaître leur type histologique précis. Un retour aux comptes rendus anatomopathologiques a parfois été nécessaire afin de pouvoir les reclasser.

Au total, nous avons défini 3 catégories de type histologique :

- o Les ADK lieberkhüniens ou SAI
- o Les ADK mucineux
- o Les « autres », qui incluait carcinomes à cellules en bague à chatons (ou cellules isolées), carcinomes médullaires, et carcinomes indifférenciés, regroupés au vu de leur faible nombre et les cas pour lesquels le type histologique n'était pas clairement défini.

- **Le grade de différenciation** a été subdivisé en deux catégories selon la définition de la classification OMS 2010 ; bas grade = bien et moyennement différencié et haut grade = peu différencié ou indifférencié.

- **Le niveau d'infiltration tumorale de la paroi colique ou rectale**, présent généralement dans la partie description microscopique des comptes rendus et défini dans la classification TNM (UICC, 7^{ème} édition) a été recueilli comme suit :

NIVEAU D'INFILTRATION : TNM 7 ^{ème} édition : (si tumeurs multiples, classer la tumeur avec le T le plus élevé)	
Non évaluable (Tx)	<input type="checkbox"/>
Pas de tumeur retrouvée (T0)	<input type="checkbox"/>
Intra-épithélial ou intra-muqueux (Tis)	<input type="checkbox"/>
Sous muqueuse (T1)	<input type="checkbox"/> si exérèse locale, préciser : sm1 <input type="checkbox"/> sm2 <input type="checkbox"/> sm3 <input type="checkbox"/> Nsp <input type="checkbox"/>
Muscleuse (T2)	<input type="checkbox"/>
Sous-séreuse (T3)	<input type="checkbox"/>
Adhérence inflammatoire à un organe adjacent (T3)	<input type="checkbox"/>
Graisse périrectale (T3)	<input type="checkbox"/>
Séreuse (T4)	<input type="checkbox"/> (la séreuse d'un autre segment digestif est à considérer comme M1)
Perforation en zone tumorale (T4)	<input type="checkbox"/>
Infiltration carcinomateuse d'un organe adjacent (T4)	<input type="checkbox"/> Lequel :.....

Figure 20: Grille de recueil : partie « Examen anatomopathologique des pièces opératoires » : Niveau d'infiltration

- **Le stade pTN**, présent généralement dans la conclusion du compte-rendu anatomopathologique a été recueilli comme suit :

SYNTHESE STADE TNM	
STADE TNM	
indiqué dans le compte rendu anatomocytopathologique	
pT/___/ pN/___/	yT/___/ yN/___/

Figure 21: Grille de recueil : partie « Examen anatomopathologique des pièces opératoires » : synthèse TNM

- **Le nombre de ganglions analysés**
- **Le nombre de ganglions envahis**
- **Les embolies vasculaires** : présents, absents, ou non précisés. Toutefois, il faut préciser que lors du recueil de données, seuls les embolies où il était précisé « vasculaires » ont été renseignés, les embolies lymphatiques n'ont pas été pris en compte et ont été codés : « non précisable ».
- **Les engainements péri-nerveux** : présents, absents, ou non précisés

- **La perforation** : présente, absente, ou non précisée
- **L'état des marges chirurgicales pariétales distale et/ou proximale** : qui pouvaient être saines, envahies par le carcinome, avec adénome, ou donnée non précisée (NSP)
- **Deux critères spécifiques à l'exérèse d'une pièce pour tumeur du rectum**
 - o **L'examen macroscopique du fascia recti** : qui pouvait être complet, presque complet, incomplet ou non renseigné (NSP)
 - o **La mesure en mm de la marge circonférentielle**

La régression tumorale n'a pu être étudiée dans ce travail, du fait son ambiguïté avec le pourcentage de contingent colloïde, ayant empêché un recueil exhaustif.

2.3.2. Evaluation du taux de renseignement de chacun des items

Le taux de renseignement de chacun de ces douze critères a été analysé sur l'ensemble de la population « opérée », puis par région. Il sera renseigné sous la forme d'un rapport et d'un pourcentage de renseignement, dans un tableau de contingence.

2.3.3. Comparaison des taux de renseignement entre un compte-rendu standardisé et un compte-rendu non standardisé.

L'utilisation du compte-rendu standardisé est fortement recommandée par l'INCa et par la SFP, puisqu'il permet de ne pas oublier d'informations importantes dans le compte-rendu, et de vérifier une « check-list » des items indispensables.

Une variable « standardisation » a donc été créée dans la base de données afin d'identifier les comptes rendus considérés comme standardisés.

N'ayant accès qu'aux comptes rendus de Midi-Pyrénées, cette analyse n'a été possible que pour les comptes rendus de cette région. Pour chaque laboratoire de la région Midi-Pyrénées, plusieurs comptes rendus ont été relus, ce qui a permis de les classer comme standardisés si les critères identifiés comme indispensables par l'INCa et la SFP étaient présents dans le compte-rendu, que ces derniers soient renseignés ou non, sous la forme d'un texte structuré ou d'une grille.

Les taux de renseignement de nos douze critères histologiques ont ensuite été comparés entre comptes rendus standardisés et non standardisés en Midi-Pyrénées.

2.3.4. Evaluation de la qualité de renseignement des items et études de corrélations

Certains items, notamment le type histologique ou le grade de différenciation doivent répondre aux définitions de la classification OMS 2010, avec pour certains types histologiques ou pour des tumeurs de haut grade un impact pronostique majeur. De même, le niveau d'infiltration tumorale dans la paroi colique ou rectale doit être clairement identifié dans la description microscopique du compte-rendu et doit être synthétisé sous la forme pT dans la conclusion. Ce stade pT associé au nombre de ganglions envahis permet de construire le stade pTpN qui est à l'heure actuelle le facteur pronostique le plus important. Pour évaluer le stade pN un minimum de douze ganglions examinés est requis.

Pour une tumeur du rectum, deux autres items majeurs sont également à renseigner correctement en accord avec les référentiels car ils sont connus pour avoir un impact sur la récurrence locale ; la notion d'intégrité du fascia recti, et la mesure de la marge circonférentielle. Pour chacun de ces items, des études de corrélation et de concordance ont été réalisées :

a) Type histologique et grade de différenciation

D'après l'OMS seul un ADK lieberkhünien ou SAI doit être gradé selon sa différenciation.

La conformité des types histologiques aux définitions OMS 2010, a été étudiée uniquement pour les patients opérés de Midi-Pyrénées où nous disposons de la quasi-totalité des comptes rendus anatomopathologiques ; la corrélation type histologique et grade de différenciation a en revanche été étudiée dans l'ensemble de notre population opérée.

b) Niveau d'infiltration tumorale de la paroi colique ou rectale et stade pT

La classification UICC a défini dans sa dernière édition (7^{ème}) parue en 2009, de nouveaux niveaux d'infiltration, pour le stade pT4 à présent divisé en pT4a (perforation de la séreuse) et pT4b (envahissement d'un organe adjacent). Des études de concordance ont donc été réalisées afin de s'assurer de l'adéquation entre le niveau d'infiltration tumorale renseigné dans la partie description microscopique des comptes rendus et le stade (y)pTN indiqué dans la conclusion.

c) Nombre de ganglions analysés

Pour évaluer le stade pN, un minimum de douze ganglions examinés est requis. L'association entre le nombre de ganglions examinés et des facteurs cliniques (âge, présence de traitement néo-adjuvant) et histologiques (localisation tumorale, présence de métastases, niveau d'infiltration tumorale) a été analysée afin d'identifier les facteurs pouvant expliquer que l'on puisse parfois avoir moins de 12 ganglions analysés.

d) Fascia recti

Pour les tumeurs du rectum, la notion d'intégrité du fascia recti est une donnée macroscopique qui doit être renseignée à la fois par le chirurgien et par le pathologiste (recommandation HAS : prise en charge des pièces d'exérèse du rectum). Une étude de concordance a donc été réalisée entre le taux de renseignement de cet item par le chirurgien et par le pathologiste.

e) Marge circonférentielle

La mesure de la marge circonférentielle est également un élément indispensable, dans un compte-rendu d'exérèse de tumeur rectale. Cependant cette dernière n'est vraiment applicable que dans les tumeurs du rectum non péritonisé (moyen et bas rectum) où elle est prédictive de récurrence locale si inférieure à 1mm. Le taux de renseignement de cet item a donc été étudié plus précisément dans les tumeurs du moyen et du bas rectum.

2.4. Etude de corrélation des facteurs pronostiques associés à la prescription d'un traitement adjuvant chez les patients de stade II

La prescription de chimiothérapie adjuvante chez les patients de stade II est dépendante de plusieurs facteurs cliniques (âge, comorbidité) mais également de facteurs histologiques péjoratifs : nombre de ganglions analysés inférieur à 12, tumeur peu ou indifférenciée, présence d'une perforation tumorale, d'embolies vasculaires, d'engainements péri-nerveux et d'une infiltration tumorale élevée (pT4) (*voir supra*).

Les associations entre la prescription de chimiothérapie adjuvante et les facteurs cliniques et histologiques décrits ci-dessus ont été étudiées dans notre population de stade II « opérée ».

2.5. Evaluation de la réalisation des tests moléculaires

L'étude des biomarqueurs pouvant être réalisée sur la pièce opératoire ou sur biopsie de la tumeur, l'évaluation de la réalisation de ces tests a donc été étudiée sur l'ensemble de la cohorte EvaCCoR (patients opérés et non opérés).

Les données recueillies initialement dans l'étude EvaCCoR ne faisaient état que de la notion d'un test moléculaire « fait » ou « non fait » retranscrit dans le dossier médical du patient, le résultat de ce test n'avait pas été recueilli.

Le recueil a donc dû être complété rétrospectivement afin de s'assurer d'une part de la réalisation du test sur les plateformes de biologie moléculaire et d'autre part de son résultat.

L'anonymat de la base de données a pour cela été levé et les données ont été consultées directement dans les dossiers anatomopathologiques informatisés des plateformes de biologie moléculaires du CHU de Haut Lévêque (DIAMIC), de l'Institut Bergonié (ANAPATH) pour les cas d'Aquitaine et du CHU de Toulouse (APIX et DIAMIC) pour les cas de Midi-Pyrénées.

2.5.1. Mutation du gène *KRAS*

En 2010, seule la recherche de mutation de l'exon 2 de *KRAS* était recommandée en vue d'un traitement par anti-EGFR des patients métastatiques.

- Pour les patients métastatiques de la cohorte EvaCCoR, la proportion de recherche de mutations *KRAS* réalisée sur les plateformes d'Aquitaine et de Midi-Pyrénées a été étudiée.

Le résultat du test a ensuite été corrélé à la prescription d'un traitement par anti-EGFR dans un délai de 6 mois à partir de la date du diagnostic.

- Le recueil de données EvaCCoR a également mis en évidence pour certains patients non métastatiques, la notion d'un « test fait ». Ces données ont donc été contrôlées sur les plateformes et la proportion de tests réalisés chez ces patients non métastatiques a été étudiée. Ces demandes « anticipées » de tests moléculaires peuvent certainement s'expliquer par la présence de différents facteurs histologiques de mauvais pronostic prédictifs d'une évolution métastatique rapide, notamment la présence de ganglions envahis, le niveau d'infiltration

tumorale élevé, une tumeur peu différenciée, la présence d'une perforation, d'embolies vasculaires, d'engainements péri-nerveux.

Des associations entre la réalisation du test chez ces patients non métastatiques et les facteurs histologiques décrits ci-dessus ont été analysées.

2.5.2. Détermination du phénotype MMR ou test MSI

Les tests somatiques réalisés pour le dépistage du syndrome de Lynch sont : la recherche d'instabilité microsatellitaire et l'étude de l'expression des protéines MMR par immunohistochimie, ces deux techniques étant fortement corrélées. Cependant en 2010, la recherche d'un déficit du système MMR était effectuée dans les deux régions presque exclusivement par biologie moléculaire.

Le dépistage du syndrome de Lynch par la réalisation d'un test MSI est selon les référentiels régionaux d'Aquitaine et de Midi-Pyrénées, indiqué pour toute tumeur du spectre Lynch associée à :

- Un âge au diagnostic inférieur à 60 ans
 - Ou un antécédent personnel et/ou familial au 1^{er} degré d'une tumeur appartenant au spectre Lynch
- Chez les patients de la cohorte EvaCCor présentant au moins une de ces indications, (avec pour les antécédents familiaux une restriction dans notre cohorte aux CCR) la proportion de tests MSI réalisés a été analysée.
 - Comme pour la recherche de mutation *KRAS*, le recueil de données EvaCCoR mettait en évidence une notion de test MSI « fait » pour des patients sans indications. Ces données ont été contrôlées et la proportion de tests réalisés étudiée.

Nous savons par ailleurs que la réalisation du test MSI outre les indications purement cliniques peut être indiquée sur des critères histologiques dont tiennent compte les critères de Bethesda (tumeur du côlon droit, présence d'une importante infiltration lymphocytaire, d'une réaction lymphocytaire « Crohn-like », d'une différenciation mucineuse, médullaire ou de cellules en bague à chaton)

Des associations entre la réalisation du test chez ces patients sans indication clinique et les critères histologiques tumeur du côlon droit, type histologique et grade de différenciation ont été étudiées.

2.6. Analyses statistiques

La mise à plat des données a permis de vérifier leur qualité et d'apporter les corrections nécessaires par retour aux dossiers quand cela était possible. Toutes les analyses ont été réalisées sur le logiciel STATA/SE 11.2.

Les caractéristiques de la population d'étude ont été décrites de la façon suivante:

- Les variables qualitatives sont présentées pour la population générale de la cohorte EvaCCoR et pour la population « opérée » sous la forme de tableau avec : nombre de données manquantes, nombre et pourcentage pour chaque modalité des variables et par région sous la forme de rapport et pourcentage.
- Les comparaisons entre régions et entre comptes rendus standardisés et non standardisés ont été réalisées par le test du χ^2 de Pearson.
- Les analyses de concordance entre type histologique et définitions, type histologique et grade ; niveau d'infiltration et stade pT, intégrité du fascia recti ou mésorectum renseigné par le chirurgien et par le pathologiste sont présentées sous la forme de tableaux de concordance.
- La recherche d'association entre variables a été réalisée en analyse univariée par le test du χ^2 de Pearson, puis de façon globale par régression logistique pour les analyses multivariées.

Pour chaque analyse, le seuil de significativité est fixé à 0,05.

RESULTATS

1. Caractéristiques des populations étudiées.

2067 patients ont été inclus dans l'étude EvaCCoR.

Parmi eux, 1593 ont eu une chirurgie carcinologique avec examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Les deux populations, Midi-Pyrénées et Aquitaine étaient sensiblement identiques. Leurs caractéristiques sont présentées dans le *Tableau 5*.

Les hommes représentaient un peu plus de 50% de la population. La tranche d'âge la plus représentée était la tranche 61-75 ans.

Un peu plus de la moitié des cas était pris en charge en Midi-Pyrénées. Qu'ils soient opérés ou non, les patients présentaient des scores de comorbidités comparables. Seulement 2% avaient des antécédents personnels de CCR ou de cancer du spectre de Lynch.

La notion d'antécédents familiaux de CCR était absente des dossiers médicaux dans près de 50% des cas.

Les tumeurs étaient localisées dans le côlon droit dans environ 33 à 35% des cas, dans le côlon gauche dans environ 36% et dans le rectum dans environ 25%. Dans 3 à 4%, la localisation tumorale n'était pas précisée dans le dossier médical.

Les patients de la cohorte EvaCCoR étaient au moment du diagnostic essentiellement de stade II, III et IV, la population opérée essentiellement de stade II (30,63%) et de stade III (28,06%). Les patients pour lesquels aucune information n'a été retrouvée n'étaient très probablement pas opérés.

La majorité des patients ne recevaient pas de traitement néo-adjuvant.

Tableau 5: Caractéristiques des patients de la cohorte EvaCCoR et des patients opérés

Caractéristiques		EvaCCoR N=2067 patients	Patients opérés N=1593 patients
Sexe	Hommes	1129 (54,62%)	847 (53,17%)
	Femmes	938 (45,38%)	746 (46,83%)
Age	Moins de 60 ans	384 (18,58%)	289 (18,14%)
	61-75 ans	720 (34,84%)	568 (35,66%)
	76-85 ans	656 (31,74%)	514 (32,27%)
	Plus de 85 ans	307 (14,85%)	222 (13,94%)
Région	Aquitaine	991 (47,94%)	715 (44,88%)
	Midi-Pyrénées	1076 (52,06%)	878 (55,12%)
Score de Charlson	Pas de comorbidité	1074 (51,96%)	840 (52,73%)
	Score = 1	433 (20,95%)	336 (21,09%)
	Score > 2	560 (27,09%)	417 (26,18%)
Antécédent personnel de CCR ou cancer du spectre de Lynch	Oui	50 (2,52%)	44 (2,76%)
	Non	2017 (97,58%)	1549 (97,24%)
Antécédent familiaux de CCR			
	Oui - 1 ^{er} degré	146 (7,06%)	121 (7,60%)
	- 2 ^{ème} degré	66 (3,19%)	54 (3,39%)
	- degré non précisé	28 (1,35%)	24 (1,51%)
	Non	795 (38,46%)	625 (39,23%)
	NSP	1032 (49,93%)	769 (48,27%)
Localisation	Côlon Droit	693 (33,53%)	571 (35,84%)
	Côlon gauche	742 (35,90%)	582 (36,53%)
	Rectum	540 (26,12%)	383 (24,04%)
	Côlon SAI	31 (1,50%)	12 (0,75%)
	NSP	61 (2,95%)	45 (2,82%)
Stade	“0”	39 (1,89%)	22 (1,38%)
	I	258 (12,48%)	232 (14,56%)
	II	526 (25,45%)	488 (30,63%)
	III	483 (23,37%)	447 (28,06%)
	IV	553 (26,75%)	339 (21,28%)
	NSP	208 (10,06%)	65 (4,08%)
Traitement néo-adjuvant	Oui	257 (12,43%)	257 (16,13%)
	Non	1810 (87,57%)	1336 (83,87%)

NSP = données non retrouvées dans le dossier, stade « 0 » = patients ypT0 ou ypTis.

2. Evaluation des critères anatomopathologiques indispensables sur les CRAP

Ces critères ont été évalués sur les 1593 patients opérés. En cas de tumeurs multiples pour un même patient ou sur une même pièce opératoire, nous avons choisi de n'en considérer qu'une seule, la plus agressive.

2.1.Taux de renseignement des items indispensables

Le taux de renseignement global puis par région, des douze critères anatomopathologiques jugés indispensables dans un compte-rendu de pièce d'exérèse de CCR a été analysé. (*Tableau 6*).

Les items suivants : type histologique, niveau d'infiltration tumorale, nombre de ganglions analysés et envahis, ainsi que le stade pTpN étaient généralement renseignés dans plus de 98% des comptes rendus. Le grade de différenciation ne l'était que dans 89,14%.

En revanche, les autres critères étaient insuffisamment renseignés ; présence ou non d'embolies vasculaires renseignés dans 83,74% des cas, présence ou non d'engainements péri-nerveux dans 73,70%, présence ou non d'une perforation dans seulement 41,87%. L'état des marges chirurgicales pariétales proximale et/ou distale n'était renseigné que dans 79,66% des cas. Pour les cancers du rectum uniquement, l'intégrité du fascia recti et la mesure en mm de la marge circonférentielle n'étaient renseignée que dans et 27,42% et 11,75%.

2.2.Comparaison du taux de renseignement des items entre compte-rendu standardisé et non standardisé en Midi-Pyrénées

Parmi les 878 comptes rendus de Midi-Pyrénées, 339 (38,6%) ont été considérés comme « standardisés ». Lorsque les comptes rendus étaient standardisés, le taux de renseignement des critères tel que le type histologique, le niveau d'infiltration tumorale, le nombre de ganglions analysés et envahis, ou encore le stade pTpN ne variaient pas de façon significative. (*Tableau 6*).

Tableau 6: Taux de renseignement global dans la population opérée et par région des items indispensables dans un compte-rendu et comparaison en Midi-Pyrénées entre le compte-rendu standardisé et non standardisé

Critères histologiques	Nombre de cas renseignés			Standardisation (Midi-Pyrénées)		
	Population opérée	Aquitaine	Midi-Pyrénées	non	oui	X²
	N = 1593	N=715	N=878	N=539	N=339	
Type histologique	1563/1593 (98,12%)	693/715 (96,92%)	870/878 (99,09%)	535/539 (99,26%)	335/339 (98,82%)	<i>p=0,506</i>
Grade de différenciation	1420/1593 (89,14%)	633/715 (88,53%)	787/878 (89,64%)	473/539 (87,76%)	314/339 (92,63%)	<i>p=0,021</i>
Niveau d'infiltration tumorale	1580/1593 (99,18%)	704/715 (98,46%)	876/878 (99,77%)	537/539 (99,63%)	339/339 (100%)	<i>p=0,262</i>
Stade pT	1583/1593 (99,37%)	708/715 (99,02%)	875/878 (99,66%)	537/539 (99,63%)	338/339 (99,71%)	<i>p=0,851</i>
Nombre de ganglions analysés	1582/1593 (99,31%)	706/715 (98,74%)	876/878 (99,77%)	537/539 (99,63%)	339/339 (100%)	<i>p=0,262</i>
Nombre de ganglions envahis	1585/1593 (99,50%)	709/715 (99,16%)	876/878 (99,77%)	537/539 (99,63%)	339/339 (100%)	<i>p=0,262</i>
Stade pN	1572/1593 (98,68%)	701/715 (98,04%)	871/878 (99,20%)	536/539 (99,44%)	335/339 (98,82%)	<i>p=0,312</i>
Emboles vasculaires	1334/1593 (83,74%)	621/715 (86,85%)	713/878 (81,21%)	396/539 (73,47%)	317/339 (93,51%)	<i>p< 0,0001</i>
Engainements péri-nerveux	1174/1593 (73,70%)	552/715 (77,20%)	622/878 (70,84%)	308/539 (57,14%)	314/339 (92,63%)	<i>p< 0,0001</i>
Perforation	667/1593 (41,87%)	362/715 (50,63%)	305/878 (34,74%)	83/539 (15,40%)	222/339 (65,49%)	<i>p< 0,0001</i>
Etat de la marge chirurgicale proximale et/ou distale	1269/1593 (79,66%)	645/715 (90,21%)	624/878 (71,07%)	323/539 (59,93%)	301/339 (88,79%)	<i>p< 0,0001</i>
Items à indiquer uniquement pour une tumeur du rectum						
Intégrité du fascia recti	105/383 (27,42%)	44/174 (25,28%)	61/209 (29,19%)	24/116 (20,69%)	37/93 (39,78%)	<i>p= 0,003</i>
Mesure en mm de la marge circonférentielle	45/383 (11,75%)	14/174 (8,04%)	31/209 (14,83%)	9/116 (7,76%)	21/93 (22,58%)	<i>p=0,002</i>

En revanche pour le grade et les autres items insuffisamment remplis décrits précédemment, la standardisation améliorerait significativement le taux de renseignement (*Tableau 6*).

Le grade de différenciation était renseigné dans 92,63% avec un compte-rendu standardisé contre 87,76% sans standardisation, les embolies dans 93,51% contre 73,47%, les engainements péri-nerveux dans 92,63% contre 57,14%, la perforation dans 65,49% contre 15,40%, l'état des marges chirurgicales pariétales dans 88,79% au lieu de 59,93%. Pour les tumeurs du rectum, l'intégrité du fascia recti était renseignée dans 39,78% au lieu de 20,69% et enfin la mesure de la marge circonférentielle dans 22,58% au lieu de 7,76%. (*Tableau 6*)

2.3. Evaluation de la qualité de renseignement des critères anatomopathologiques

Pour l'ensemble de la population de patients opérés (1593 patients) les items suivants : type histologique, grade de différenciation ont été comparés aux définitions de la classification OMS 2010.

2.3.1. Type histologique

L'analyse des types histologiques a pu être étudiée pour les 878 comptes rendus de Midi-Pyrénées. Cinq types histologiques avaient été décrits initialement par les pathologistes, des ADK lieberkhüniens (766/878), des ADK mucineux (76/878), des ADK à cellules isolées (7/878), des ADK indifférenciés (1/878), des ADK polymorphes (17/878). Pour 3 cas, le type histologique n'était pas clairement précisé (exemple carcinome SAI) et dans 8 cas, le compte-rendu anatomopathologique n'était pas accessible.

Nous avons comparé la concordance entre le type histologique rapporté par le pathologiste et le pourcentage de contingent colloïde recueilli lorsque celui-ci était renseigné.

Après relecture et corrélation avec le pourcentage de contingent colloïde, 3% de l'ensemble des cas ont finalement été reclassés (*Tableau 7*).

Les cas le plus souvent reclassés étaient les ADK mucineux.

Douze cas initialement décrits en mucineux avaient un contingent colloïde inférieur à 50%, 8 d'entre eux ont donc été reclassés en lieberkhünien et 4 en « autres » car la description microscopique ne permettait pas de conclure. Inversement 15 cas ont été classés ADK lieberkhünien, 1 en carcinome à cellules isolées et 4 en ADK polymorphe alors qu'il s'agissait d'authentiques ADK mucineux, présentant soit un pourcentage colloïde supérieur à 50% ou

une description microscopique faisant état de larges flaques de mucus, intéressant une grande partie des prélèvements.

Il a finalement été décidé de coder l'ensemble des ADK mucineux de la base de données, en se basant sur le pourcentage de colloïde recueilli et sur la définition OMS considérant qu'une tumeur est de type mucineux si elle renferme un contingent colloïde de plus de 50%. Tous les cas avec plus de 50% de colloïde ont donc été classés en ADK mucineux, et par défaut, tous ceux avec moins de 50% en ADK lieberkhüniens.

A l'issue de ce codage, la répartition des types histologiques dans la population opérée était la suivante (*Figure 22*) : 1370 ADK lieberkhüniens (soit 86%), 158 ADK mucineux (10%), 35 autres types histologiques (2%) (incluant les ADK à cellules isolées, les indifférenciés et ceux où le type histologique n'était pas clairement identifiable). Pour 30 cas, le type histologique n'était pas renseigné, il s'agissait pour la plupart de cas post-thérapeutiques sans résidu tumoral (stades ypT0).

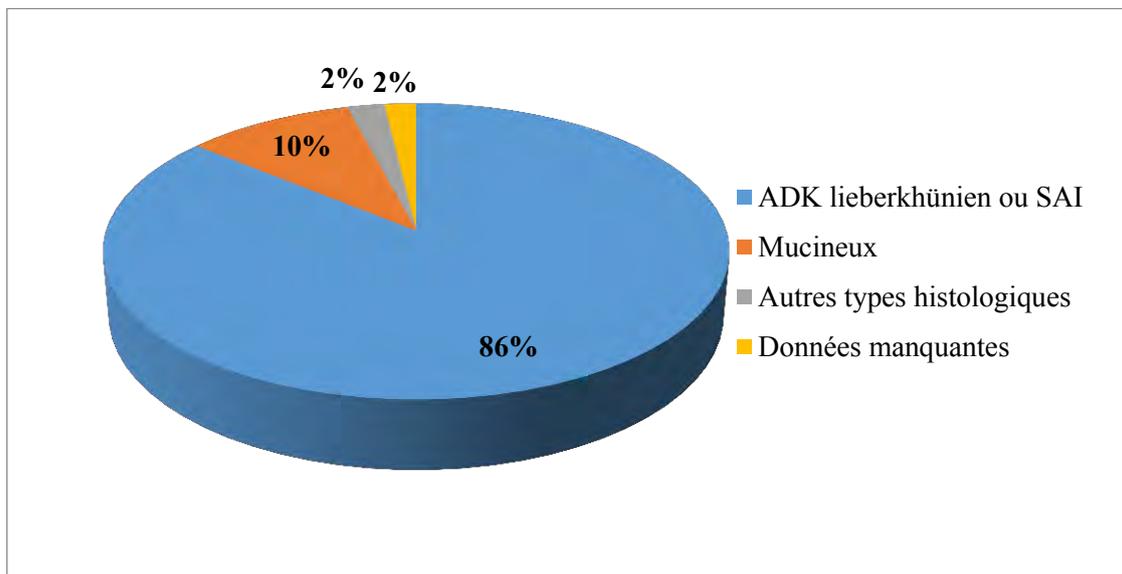


Figure 22 : Répartition des types histologiques dans la cohorte "opérée"

Tableau 7 : Concordance entre les types histologiques figurant dans la conclusion du CRAP et ceux évalués après relecture du CRAP en Midi-Pyrénées

Type histologique du compte-rendu initial	Type histologique après relecture							
		ADK lieberkhunien	Mucineux	ADK à cellules isolées	ADK indifférencié	Autres	Donnée absente	Total
	ADK lieberkhunien	751	15	0	0	0	0	766
	Mucineux	8	64	0	0	4	0	76
	A cellules isolées	0	1	5	0	1	0	7
	ADK indifférencié	0	0	0	1	0	0	1
	ADK polymorphe	13	4	0	0	0	0	17
	Autres	1	0	0	0	2	0	3
	Donnée absente	0	0	0	0	0	8	8
Total	773	84	5	1	7	8	878	

en vert =cas initialement classés en mucineux et reclassés, cas en rouge = cas initialement classés dans d'autres types histologiques et reclassés en mucineux

2.3.2. Grade de différenciation

La classification OMS 2010, précise que le grade doit être appliqué seulement pour les adénocarcinomes « SAI ou lieberkhüniens »

Dans notre étude, nous constatons que 89.14% des tumeurs ont été gradées. (*Tableau 8*).

Les études de corrélation entre type histologique et grade de différenciation mettent en évidence que les adénocarcinomes lieberkhüniens ont été gradés dans 95,19%, le type mucineux dans 53,16% et les autres types histologiques incluant entre autres, les adénocarcinomes à cellules isolées dans 88,57%. La répartition des grades est présentée dans le *Tableau 8*.

Tableau 8 : Corrélation type histologique et grade de différenciation

Type histologique	Nombre de cas « gradés »	Pas de données dans le CR	Total
ADK lieberkhuniens ou SAI	1304 (95,19%)		
bas grade	1212 (88.47%)		1370
haut grade	92 (6.72%)	66 (4,81%)	
Mucineux	84 (53,16%)		
bas grade	66 (41.77%)		158
haut grade	18 (11.39%)	74 (46,84%)	
Autres types histologiques	31 (88,57%)		
bas grade	16 (45.71%)		35
haut grade	15 (42.86%)	4 (11,43%)	
NSP	1 (3,33%)		
bas grade	1 (3.33%)		30
haut grade	0 (0,0%)	29 (96,67%)	
Total	1420 (89,14%)		
bas grade	1295 (81,29%)		1593
haut grade	125 (7,85%)	173 (10,86%)	

2.3.3. Niveau d'infiltration tumorale et stade pTN

D'après les référentiels, le niveau d'infiltration tumorale de la paroi colique ou rectale doit être clairement renseigné dans la partie microscopique du compte-rendu. De même, il doit être clairement précisé dans la conclusion du compte-rendu en utilisant la classification TNM (UICC 7^{ème} édition), sous la forme pTN ou ypTN si la pièce est examinée après traitement néo-adjuvant.

Nous avons étudié la corrélation entre ces deux items, afin de vérifier leur concordance (*Tableau 9*), et nous mettons en évidence qu'il existe des discordances entre les deux items pour les stades (y) pT2, (y) pT3, et (y) pT4.

- Pour **6** cas parmi les 224 (y) pT2, (2,68%) la tumeur infiltrait la sous-séreuse ou la graisse péri-rectale et aurait dû d'après la classification UICC être classée (y) pT3.
- A l'inverse pour **5** cas parmi les 915 (y) pT3 (0,05%) la tumeur infiltrait la musculuse et aurait dû être classée (y) pT2.
- Pour **22** cas parmi les 915 (y) pT3 (2,40%) la tumeur infiltrait cependant la séreuse ou un organe adjacent et aurait donc dû être classée (y) pT4.
- A l'inverse, pour **18** cas sur les 326 (y) pT4, (5,52%) la tumeur infiltrait seulement la sous-séreuse et aurait donc dû être classée pT3.

Tableau 9: Tableau de concordance entre le niveau d'infiltration tumorale de la paroi et le stade pT ou ypT.

Niveau d'infiltration décrit dans le CRAP	Stade pT ou ypT						Total
	ypT0	(y)pT1	(y)pT2	(y)pT3	(y)pT4	NSP	
Non évaluable	0	0	0	0	0	2	2
Pas de tumeur	18	0	0	0	0	3	21
In situ	5	0	0	0	0	0	5
Sous-muqueuse	0	88	0	0	0	0	88
Muscleuse	0	0	218	5	0	0	223
Adhérence inflammatoire	0	0	0	11	0	0	11
Sous-séreuse et graisse péri-rectale	0	0	6	874	18	2	900
Séreuse	0	0	0	21	208	1	230
Perforation	0	0	0	0	26	1	27
Adhérence à un organe adjacent	0	0	0	1	72	0	73
Pas de donnée	4	0	0	3	2	4	13
Total	27	88	224	915	326	13	1593

En rouge, cas pT2 discordants avec le niveau d'infiltration, en vert = cas pT3 discordants avec le niveau d'infiltration, en bleu = cas pT4 discordants avec le niveau d'infiltration, en gras les cas concordants.

2.3.4. Nombre de ganglions analysés

Le nombre de ganglions analysés était présent dans plus de 98% des comptes rendus.

En analyse uni-variée, les facteurs tels que l'âge, la présence de métastases n'influençaient pas de façon significative le fait de trouver plus ou moins de 12 ganglions (*Tableau 10*).

En revanche, les facteurs influençant le nombre de ganglions prélevés étaient :

- la présence d'un traitement néo-adjuvant avec un odd ratio de 0,44 ($p < 0,0001$),
- la localisation tumorale avec un nombre de ganglions prélevés dans une exérèse de tumeur du côlon gauche ou du rectum significativement plus faible que pour une tumeur du côlon droit, avec des odds ratio respectifs de 0,64 ($p < 0,001$) pour une tumeur du côlon gauche et 0,45 ($p < 0,0001$) pour une tumeur du rectum
- le niveau d'infiltration tumorale avec un nombre de ganglions prélevés significativement moins élevé pour une tumeur de stade pT1 que pour une tumeur de stade pT2 avec un odds ratio de 0,54 ($p = 0,030$), et à l'inverse, un nombre significativement plus important pour des tumeurs de stade pT3 ou pT4 avec des odds ratio respectifs de 1,87 ($p = 0,001$) et 2,41 ($p < 0,0001$).

Après régression logistique, l'âge, une fois ajusté sur la localisation et le stade pT, était significatif avec une plus forte probabilité d'avoir plus de 12 ganglions examinés dans la tranche d'âge moins de 60 ans. La localisation droite versus gauche et rectum, le niveau d'infiltration élevé, ou encore la présence d'un traitement néo-adjuvant restaient également significativement associés. Du fait de la catégorie ypT présente dans la variable « niveau d'infiltration » et regroupant les tumeurs ayant eu un traitement néo-adjuvant, la variable traitement néoadjuvant, n'a pas été intégrée au modèle de régression logistique, l'influence du traitement est donc mis en évidence par la variable ypT (*Tableau 10*).

Tableau 10 : Analyse des facteurs influençant le nombre de ganglions analysés.

	Nombre de ganglions analysés		Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Moins de 12 N (%) 443 (27,81%)	Plus de 12 N (%) 1150 (72,19%)	OR non ajusté	p-value	OR ajusté	p-value
Age				p=0,20		p=0,005
Moins de 60 ans	66 (22,84)	223 (77,16)	1,31		1,67	
61 -75 ans	168 (29,58)	400 (70,42)	1		1	
76- 85 ans	144 (28,02)	370 (71,98)	0,93		1,03	
Plus de 85 ans	65 (29,28)	157 (70,72)	0,94		0,80	
Traitement néo-Adjuvant				p=0,0001		
Oui	333 (24,93)	1003 (75,07)	1			
Non	110 (42,80)	147 (57,20)	0,44			
Localisation				p=0,0001		p= 0,0180
Côlon droit	120 (21,02)	451 (78,98)	1		1	
Côlon gauche	170 (29,21)	412 (70,79)	0,64		0,66	
Rectum	142 (37,08)	241 (62,92)	0,45		0,70	
Côlon SAI	3 (25)	9 (75)	0,80		0,76	
NSP	8 (17,78)	37 (82,22)	1,23		1,53	
Niveau d'infiltration				p=0,0001		p=0,0001
pT1	37 (50)	37 (50)	0,54		0,53	
pT2	59 (35,12)	109 (64,88)	1		1	
pT3	181 (22,48)	624 (77,52)	1,87		1,83	
pT4	52 (18,31)	232 (81,69)	2,41		2,27	
ypT	106 (42,06)	146 (57,94)	0,75		0,71	
NSP	8 (80)	2 (20)	0,14		0,14	

NSP : données non renseignées

2.3.5. Items indispensables pour une tumeur du rectum

a) L'intégrité du fascia recti

L'intégrité du fascia recti est un gage d'exérèse complète du mésorectum, elle doit être renseignée à la fois dans le compte-rendu opératoire (CROP) par le chirurgien mais également par le pathologiste dans la partie macroscopique du compte-rendu anatomopathologique de la pièce opératoire. Nous avons donc comparé ces deux items en distinguant tumeur du haut rectum et tumeur du moyen et bas rectum, les résultats sont présentés dans les tableaux de concordance (*Tableaux 11 et 12*).

Tableau 11: Renseignement de l'intégrité du mésorectum dans les CRAP et les CROP

	Tumeurs rectales (tout confondu) N = 383	Tumeurs du haut rectum et rectum SAI N=158	Tumeurs du moyen et bas rectum N=225	
Nombre de CRAP renseigné	105/383 (27,42%)	26/158 (16,45%)	79/225 (35,11%)	$p < 0,0001$
Nombre de CROP renseignés	71/383 (18,54%)	26/158 (16,45%)	45/225 (20%)	$p = 0,38$

Tableau 12: Tableaux de concordance entre l'intégrité du mésorectum renseignée par le pathologiste et par le chirurgien

		Renseigné par le chirurgien			Renseigné par le pathologiste			
		Oui	Non	Total	Oui	Non	Total	
Renseigné par le pathologiste	Oui	9	17	26	Oui	33	46	79
	Non	17	115	132	Non	12	134	146
	Total	26	132	158	Total	45	180	225

Tumeurs du haut rectum et rectum sans autres indications de localisation (SAI)

Tumeurs du moyen et du bas rectum

b) Mesure de la marge circonférentielle dans les tumeurs rectales

La mesure en mm de la marge circonférentielle dans les tumeurs du rectum est l'item le moins renseigné dans les comptes rendus, avec seulement 11,75% de renseignement. Dans le tableau 6, le taux de renseignement de cet item a été évalué pour l'ensemble des tumeurs du rectum, sans distinction entre une tumeur du haut rectum qui peut alors être péritonisée et où la marge circonférentielle n'est pas toujours indispensable, et les tumeurs du moyen et du bas rectum, où cette dernière est indispensable.

Le taux de remplissage de la marge circonférentielle a donc été comparé entre les tumeurs du haut rectum et celle du bas et moyen rectum.

Pour les tumeurs du haut rectum, l'item était renseigné dans 6,96% et pour une tumeur du bas ou moyen rectum dans 15,11%. (Tableau 13).

Tableau 13: Renseignement de la mesure de la marge circonférentielle dans les tumeurs du rectum

	Tumeurs rectales (tout confondu) N = 383	Tumeurs du haut rectum et rectum SAI N=158	Tumeurs du moyen et bas rectum N=225	
Nombre de cas avec marge circonférentielle mesurée	45/383 (11,75%)	11/158 (6,96%)	34/225 (15,11%)	<i>p=0,015</i>

3. Facteurs associés aux patients de stade II ayant eu de la chimiothérapie adjuvante

Parmi les 1593 patients opérés, 488 (30,63%) étaient des patients de stade II c'est-à-dire pT3N0 ou pT4N0. Chez ces patients la prescription d'une chimiothérapie n'est pas un standard, et dépend de facteurs cliniques et histologiques reconnus. Dans notre cohorte, 96 patients de stade II (19,67%) ont reçu une chimiothérapie adjuvante.

Le sexe, le grade de différenciation, et le nombre de ganglions analysés (moins ou plus de 12) n'étaient pas associés significativement à la prescription de chimiothérapie adjuvante dans notre population de patients de stade II.

Les facteurs associés de façon significative en analyse univariée étaient les suivants (*Tableau 14*) :

- L'âge, les patients de moins de 60 ans ou de 60 à 75 ans avaient en effet plus de chance d'avoir de la chimiothérapie adjuvante ((*odd ratio*= 4, 5 ; $p < 0,0001$) et (*odd ratio*=3,27 ; $p < 0,0001$)).
- Le score de co-morbidité selon Charlson ; plus le score était élevé, moins la chimiothérapie était prescrite (*odd ratio*=0,51 ; $p=0,030$ pour un score de Charlson à 1 et 0,41 ; $p=0,003$ si le score était < 2).
- La présence d'une perforation augmentait également le fait de bénéficier d'une chimiothérapie avec un *odd ratio*= 6,4 ($p < 0,0001$).
- La présence d'emboles vasculaires et d'engainements péri-nerveux également avec des *odds ratio* respectifs de 2,42 ($p=0,002$) et 2,39 ($p=0,008$).
- Enfin le niveau d'infiltration était également un facteur associé, avec un *odd ratio* de 5,42 ($p < 0,0001$) si la tumeur était de stade pT4 versus pT3.

Après régression logistique, les facteurs indépendants associés à la prescription de chimiothérapie chez les patients de stade II étaient l'âge jeune et niveau d'infiltration tumorale élevé (pT4).

Tableau 14: Facteurs associés à la prescription de chimiothérapie chez les patients de stade II

	Chimiothérapie		Analyse univariée		Analyse multivariée	
			OR non ajusté	p-value	OR ajusté	p-value
	oui N (%) 96 (19,67%)	non N (%) 392 (80,33%)				
Age				p<0,0001		p=0,001
Moins de 60 ans	23 (38,98)	36 (61,02)	4,55		4,02	
61 -75 ans	50 (31,45)	109 (68,55)	3,27		3,97	
76- 85 ans	23 (12,30)	164 (87,70)	1		1	
Plus de 85 ans	0	83 (100)	-		-	
Score de Co-morbidité				p=0,003		NS
Pas de comorbidité	63 (25,61)	183 (74,39)	1		1	
Score = 1	17 (15,18)	95 (84,82)	0,52		0,69	
Score = 2	16 (12,31)	114 (87,69)	0,41		0,50	
Perforation				p=0,0002		NS
Non	33 (18,33)	147 (81,67)	1		1	
Oui	13 (59,09)	9 (40,91)	6,43		0,96	
NSP	50 (17,48)	236 (82,52)	-		-	
Emboles vasculaires				p=0,018		NS
Non	56 (16,28)	288 (83,72)	1		1	
Oui	25 (32,05)	53 (67,95)	2,43		1,52	
Non précisable	2 (16,67)	10 (83,33)	1,03		0,51	
NSP	13 (24,07)	41 (75,93)	1,63		1,23	
Engainements péri-nerveux				p=0,04		NS
Non	52 (16,15)	270 (83,85)	1		1	
Oui	17 (31,48)	37 (68,52)	2,39		1,88	
Non précisable	2 (20)	8 (80)	1,30		1,01	
NSP	25 (24,51)	77 (75,49)	1,69		1,84	
Stade				p<0,0001		p<0,0001
(y) pT3	60 (14,56)	352 (85,44)	1		1	
(y) pT4	36 (48)	39 (52)	5,42		8,08	
NSP	0	1 (100)				

NSP = données non renseignées, NS : non significatif $p>0,05$

4. Réalisation des tests moléculaires

Les pratiques de réalisation des tests moléculaires (recherche de la mutation *KRAS* et détermination du statut MSI) ont été évaluées sur l'ensemble de la cohorte EvaCCoR soit sur les 2067 patients. Pour les deux tests moléculaires leurs proportions globale et par région ont été analysées. (Tableau 15)

La recherche de mutation *KRAS* était réalisée dans 544 cas au total, 308 cas en Aquitaine et 236 en Midi-Pyrénées avec une différence statistiquement significative entre les deux régions.

Le test MSI était réalisé dans 193 cas, 81 cas en Aquitaine et 112 en Midi-Pyrénées. A l'inverse du test *KRAS* le test semblait moins souvent pratiqué en Aquitaine mais il n'existait pas de différence significative entre les deux régions.

Tableau 15: Proportion de tests moléculaires réalisés

	Nombre de tests réalisés sur l'ensemble de la population N =2067	Nombre de tests réalisés en Aquitaine N=991	Nombre de tests réalisés en Midi-Pyrénées N=1076	
Recherche de mutation <i>KRAS</i>	544 (26,32%)	308 (31,08%)	236 (21,93%)	$p= 0.0001$
Tests MSI	193 (9,3%)	81 (8,17%)	112 (10,41%)	$p=0,081$

4.1.Recherche de mutations *KRAS*

La recherche de la mutation *KRAS* est normalement indiquée uniquement pour les patients métastatiques.

Dans la population EvaCCoR, 553 patients étaient métastatiques au moment du diagnostic et 1421 ne l'étaient pas. Pour 93 patients, l'information n'était pas renseignée dans le dossier médical.

a) Proportion de tests réalisés

La proportion de tests réalisés chez les métastatiques et chez les non métastatiques a été analysée dans la population globale et par région. (Tableau 16).

- La recherche de mutation KRAS était réalisée chez 376 des 553 patients métastatiques (68%), avec de façon significative un nombre de tests plus importants en Aquitaine.
- Pour les patients non métastatiques, la recherche de mutation était réalisée chez 152 des 1421 patients (10,70%). Ce nombre de tests était également significativement plus élevé en Aquitaine.

Tableau 16: Recherche de la mutation KRAS en fonction du statut métastatique

	Nombre de recherche de mutation KRAS au total	Nombre de recherche de mutation KRAS en Aquitaine	Nombre de recherche de mutation KRAS Midi-Pyrénées	
Patients métastatiques	376/553 (68%)	202/276 (73,19%)	174/277 (62,81%)	$p= 0.009$
Patients non métastatiques	152/1421 (10, 70%)	94/657 (14,31%)	58/764 (7,60%)	$p=0.0001$
NSP	16/93 (17,2%)	12/58 (20,69%)	4/35 (11,42%)	$p=0,252$
Total	544/2067	308/991	236/1076	

b) Mutation *KRAS* chez les patients métastatiques

La recherche de mutation *KRAS* est indiquée pour les patients métastatiques chez qui un traitement par anti-EGFR est envisagé afin de prédire la réponse thérapeutique. En 2010, seuls les patients métastatiques non mutés *KRAS* exon 2 pouvaient bénéficier de ce traitement.

Dans notre cohorte 376 patients métastatiques ont eu une recherche de mutation *KRAS* sur une des trois plateformes de biologie moléculaires.

Pour 4 cas (1%), l'analyse n'était pas interprétable, pour 159 (42%) une mutation de l'exon 2 de *KRAS* était présente et pour 213 cas (57%) la mutation n'était pas présente

Ces 213 patients étaient donc potentiellement éligibles à un traitement par anti-EGFR.

Parmi eux, seuls 74 (34,74%) ont reçu le traitement, dont 71 dans un délai de 6 mois, après le diagnostic (*Figure 20*)

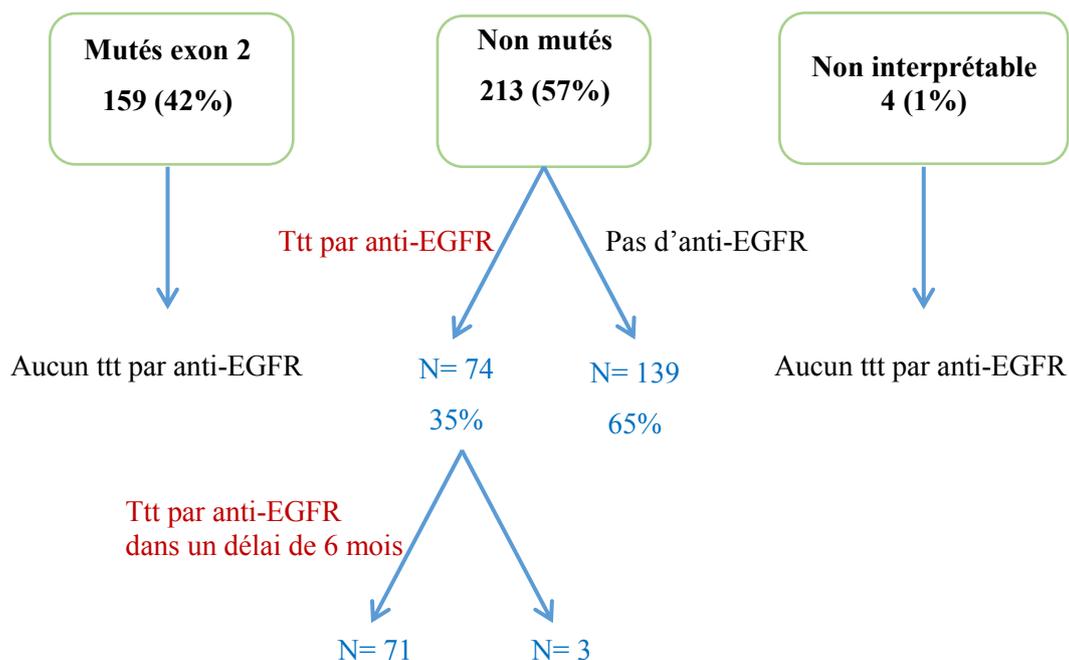


Figure 23: Traitement anti-EGFR en fonction du résultat *KRAS* chez les patients métastatiques

c) Mutation *KRAS* chez les patients non métastatiques

Nous remarquons dans le *Tableau 16*, que 152 patients non métastatiques ont également eu une recherche de mutation *KRAS*.

Afin d'expliquer la raison de ces demandes « anticipées », des facteurs de mauvais pronostiques ou prédictifs d'une évolution métastatique ont été étudiés chez ces patients.

Les critères histologiques qui étaient statistiquement associés à la réalisation du test moléculaire étaient les suivants : ganglions envahis (odd ratio=2,7: $p<0,0001$), présence d'embolies vasculaires (odd ratio=2,57 $p<0,001$), d'engainements péri-nerveux (odd ratio=2,70 $p<0,001$), ou infiltration tumorale élevée, stade pT4 (odd ratio=2,39, $p=0,007$).

Le grade de différenciation et la présence d'une perforation n'étaient pas statistiquement associés.

Parmi ces 152 patients non métastatiques ayant eu une recherche de mutation *KRAS*, 89 étaient non mutés et 5 d'entre eux ont reçu le traitement par anti-EGFR. On peut donc supposer que ces patients étaient probablement métastatiques d'emblée, mais cela n'avait pas été rapporté dans le dossier médical, ou bien que les métastases ont été identifiées après le bilan initial.

4.2. Test MSI

En Aquitaine et Midi-Pyrénées, le test MSI était indiqué en 2010 chez tous patients présentant un CCR ou une tumeur du spectre de Lynch avant 60 ans ou ayant des antécédents personnels et/ou familiaux au 1^{er} degré de tumeur du spectre de Lynch.

- Parmi les 384 patients de la cohorte âgée de moins de 60 ans, 154 (40,10%) ont eu un test MSI.
- Parmi les 1683 patients de plus de 60 ans, 39 ont eu un test MSI, parmi eux seul 17 avaient des antécédents personnels de CCR ou du spectre Lynch et/ou familiaux de CCR.
- Le test MSI pouvant être également réalisé sur les critères histologiques (dit de Bethesda), ces derniers ont été recherchés chez les 22 patients de plus de 60 ans, sans antécédent personnel et/ou familiaux de CCR ou de cancer du spectre Lynch.

9 patients présentaient un seul des critères de Bethesda, pour 7 d'entre eux, il s'agissait d'une tumeur du côlon droit, et pour 2 d'une tumeur de type histologique mucineux ou autres (carcinome à cellules isolées).

3 patients présentaient plus d'un critère de Bethesda, le plus souvent la localisation colique droite associée pour deux d'entre eux à un type histologique spécifique (un mucineux et 1 cas autres (carcinome à cellules isolées) et pour un le troisième, une tumeur de haut grade. Pour les dix autres patients aucun critère n'était identifié.

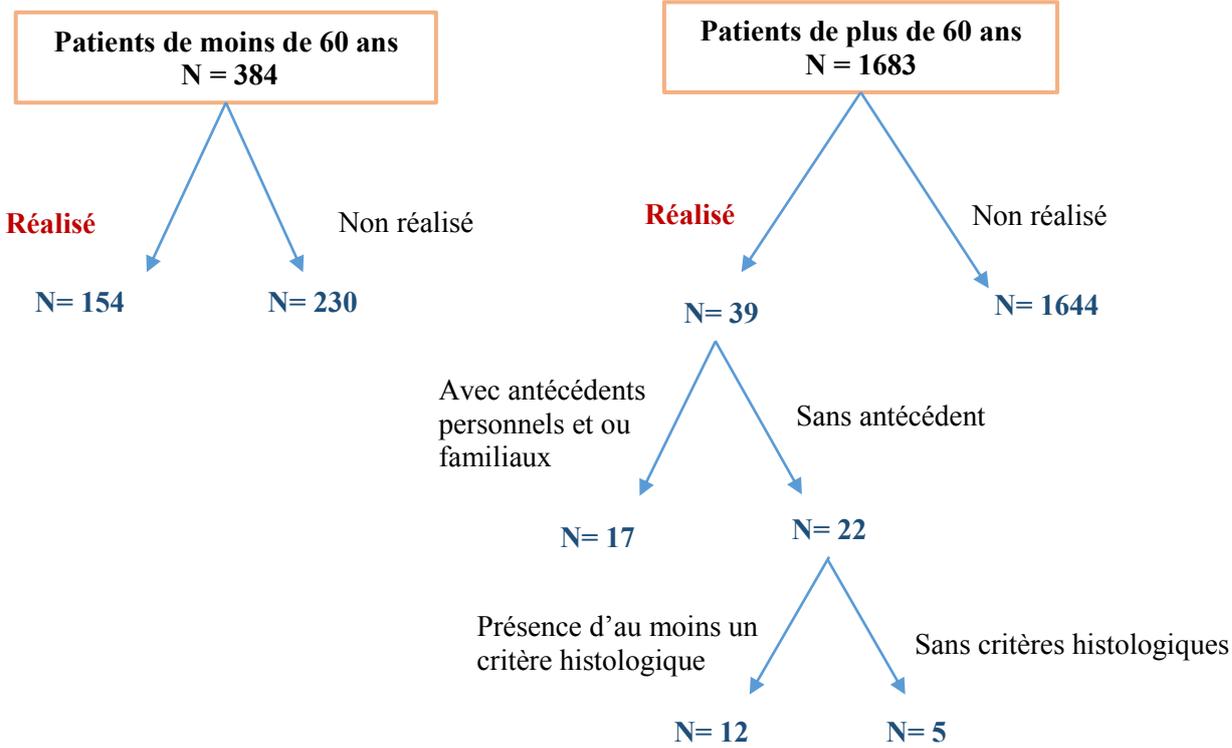


Figure 24: Indication du test MSI

DISCUSSION

Avec plus de 2000 patients inclus et un recueil exhaustif de données aussi bien cliniques, qu'histologiques et thérapeutiques, le projet EvaCCoR représente une des plus grandes cohortes françaises de patients atteints de CCR. Le tirage au sort de ces patients à partir de la présentation de leur dossier en RCP dans deux régions françaises (Aquitaine et Midi-Pyrénées) en fait un échantillon représentatif de la population générale atteinte de CCR.

L'objectif du projet EvaCCoR était avant tout d'évaluer de façon globale la qualité de la prise en charge de ces patients et non la qualité des comptes rendus anatomopathologiques. Cela nous a donc obligé à compléter le recueil de façon rétrospective et à effectuer un contrôle de certains CRAP par une simple relecture (aucune relecture des lames n'a été réalisée).

Ce travail est donc le premier en France ayant permis d'évaluer de façon exhaustive à la fois la qualité des CRAP de pièce d'exérèse d'un CCR mais également l'implémentation des marqueurs moléculaires, sur un échantillon représentatif de la population atteinte de CCR.

➤ Evaluation de la qualité des comptes rendus anatomopathologiques

Cependant, la pertinence de cette évaluation à partir des données de la cohorte EvaCCoR portant sur des patients diagnostiqués et pris en charge en 2010 se justifie :

- D'une part par les révisions des classifications OMS et TNM parues l'année précédente et applicables dès le 1^{er} janvier 2010.
- Et d'autre part ; par la publication de recommandations proposées par l'INCa et la SFP sur les données minimales à renseigner dans les comptes rendus d'exérèse de CCR, parues également en 2009, sur leurs sites internet.

Ce recueil des données anatomopathologiques nous a donc permis d'évaluer la qualité des CRAP des pièces d'exérèse de CCR sur un échantillon représentatif de patients opérés (1593 patients), afin d'évaluer la mise en application de ces nouvelles classifications et des dernières recommandations proposées par l'INCa et la SFP .

Dans notre étude, les données ont été recueillies dans l'ensemble des structures anatomopathologiques des régions Midi-Pyrénées et Aquitaine (cabinets privés, Centres

Hospitaliers périphériques, CHU, CLCC), permettant d'avoir une vision globale et sans biais du taux de renseignement des items par les pathologistes.

Nous montrons que la majorité des items comme le type histologique, le degré d'infiltration tumorale de la paroi colorectale, le nombre de ganglions analysés et envahis, et le stade pT/pN étaient globalement remplis à plus de 98%. Le grade de différenciation était renseigné dans 89,14% des cas et plus de 95% si l'on ne considérait que les ADK lieberkhüniens, comme le recommande la classification OMS 2010.

Les items suivants présentaient en revanche des taux de non conformités (NC) de plus de 15% : présence ou non d'emboles vasculaires (16% de NC), présence ou non d'engainements péri-nerveux (26% de NC), présence ou non d'une perforation (58% de NC), état des marges chirurgicales pariétales proximale et/ou distale (20% de NC) et pour les cancers du rectum, intégrité du fascia recti (83% de NC) et mesure en mm de la marge circonférentielle (88% de NC).

Il n'existe que très peu d'études de cette ampleur évaluant la qualité des CRAP de façon exhaustive. En France, seule l'Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie Pathologique (AFAQAP) a mené en 2010, un bilan d'évaluation des comptes rendus de pièces d'exérèses de CCR sur 40 structures.¹⁰⁰ Cette enquête était cependant déclarative (auto-évaluation) et anonyme. Elle avait permis d'évaluer la présence dans 800 comptes rendus de 13 données liées au diagnostic et au pronostic et considérées comme des standards : le type d'exérèse, le siège de la lésion, le type histologique, le degré de différenciation pour les ADK lieberkhüniens, l'envahissement ou non de la section distale, la marge circonférentielle en mm pour les tumeurs rectales, la présence ou non d'emboles vasculaires, d'engainements péri-nerveux, le degré d'infiltration tumorale de la paroi colorectale, la présence ou non d'une perforation en zone tumorale, le nombre de ganglions analysés et envahis, le stade pT/pN et l'année de la classification UICC. Les résultats montraient que parmi ces données, 10 items avaient des taux de renseignement variant de 93,2% à 100% et que seuls 3 items révélaient des taux de non-conformité de plus de 10% (perforation (29% de NC), engainements péri-nerveux (21% de NC) et année de classification UICC (51,4% de NC).

Ces non conformités notamment concernant la présence d'emboles vasculaires, d'engainements péri-nerveux ou d'une perforation peuvent s'expliquer et être relativisées, dans notre étude comme dans l'enquête AFAQAP, par le fait que le pathologiste ne mentionne en général que la présence et non l'absence d'un paramètre lésionnel.

Nous rapportons par ailleurs une non-conformité concernant la mesure de la marge circonférentielle des tumeurs du rectum très supérieure à celle de l'AFAQAP (88% versus moins de 10%). Les 88% de NC sont certainement un meilleur reflet de la réalité compte-tenu de notre recueil plus exhaustif, et non déclaratif supprimant ainsi le biais induit par le volontariat de l'enquête AFAQAP. Notre étude est également la seule à rapporter une évaluation du taux de renseignement de l'intégrité du mésorectum, qui comme la marge circonférentielle reste assez médiocre.

La standardisation étudiée uniquement en Midi-Pyrénées était appliquée dans 38% des comptes rendus, ce qui nous paraît insuffisant, toutefois cela est à pondérer par l'année du recueil (2010), survenant peu de temps après la parution des recommandations. Comme attendu, elle n'avait que peu d'impact sur les critères initialement remplis à plus de 98%, en revanche elle améliorait significativement le taux de remplissage des items comme la présence ou non d'emboles vasculaires (qui passait de 17% de NC à 6%) d'engainements péri-nerveux (de 43% à 7% de NC), d'une perforation (85 % à 14% de NC). Les critères spécifiques aux cancers du rectum étaient également améliorés significativement, mais restaient peu renseignés (77% de NC pour la mesure de la marge circonférentielle et 60% pour l'intégrité du mésorectum).

Une revue de la littérature reprenant 14 études ayant portées sur l'impact de la standardisation dans les comptes rendus de pièces d'exérèse de CCR ¹⁰¹ rapporte des données similaires, avec une amélioration significative du taux de renseignement des items suivants : présence ou non d'emboles vasculaires, d'engainements péri-nerveux, état des marges chirurgicales pariétales distales et pour les cancers du rectum, mesure en mm de la marge circonférentielle. L'intégrité du mésorectum n'avait en revanche pas été étudiée.

La standardisation apporte certes une amélioration significative du taux de renseignement de ces items, mais ce taux reste malgré tout trop faible pour les critères relatifs aux cancers du rectum comme la mesure de la marge circonférentielle ou l'intégrité du mésorectum.

- Particularités des cancers du rectum

Les deux critères qualité d'une tumeur du rectum, outre les critères communs avec les cancers coliques sont :

1. la mesure de la marge circonférentielle en mm
2. et l'intégrité du mésorectum

La mesure de la marge circonférentielle était trop peu renseignée dans les comptes rendus, seulement dans 11,75% des cas (22,58% si standardisation).

Cette mesure est cependant un critère majeur et indispensable. De nombreuses études ont en effet démontré qu'il s'agissait d'un facteur pronostique indépendant en terme de survie sans récurrence et de survie globale à 5 ans, après chirurgie optimale avec ou sans traitement néoadjuvant.^{102,103} La valeur de la marge circonférentielle doit donc être mesurée selon les recommandations américaines de l'AJCC/UICC 7^{ème} édition.¹⁰⁴ Le seuil de positivité de 1 mm fera considérer comme R1 la résection.¹⁰⁵

Ce taux de renseignement assez faible peut s'expliquer par le fait que la notion de mesure d'une marge est une particularité spécifique au rectum qui n'est pas forcément ancrée dans la pratique des pathologistes. En effet, pour les autres cancers du tube digestif (œsophage, estomac, ...) seul l'état de la marge (saine ou envahie) doit être renseigné dans la description microscopique du compte-rendu.

L'autre spécificité des tumeurs du rectum est la vérification de l'intégrité du mésorectum, qui doit être effectuée et rapportée à la fois par le pathologiste dans la description macroscopique de son compte-rendu,^{106,107} mais également par le chirurgien dans son compte-rendu opératoire.¹⁰⁴ Les discordances entre les deux doivent alors être discutées en RCP.

Cette intégrité reste très peu renseignée dans les CRAP (27,42% de renseignement pour l'ensemble des tumeurs du rectum et 35,11 % pour les tumeurs du moyen ou du bas rectum), mais également dans les comptes rendus opératoires (18,5% de renseignement pour l'ensemble des tumeurs du rectum et 20% si on ne considère que les tumeurs du moyen et du bas rectum).

Nos études de concordance montrent également qu'elle n'est renseignée que dans

- 15% des tumeurs du moyen et bas rectum à la fois par le pathologiste et le chirurgien.
- et dans 60 % elle n'est renseignée ni par l'un, ni par l'autre.

L'intégrité du mésorectum est pourtant également un facteur pronostique indépendant en terme de récurrence locale à 3 ans validé chez les patients n'ayant pas bénéficié de traitement néo-adjuvant ou uniquement d'une radiothérapie néo-adjuvante courte et doit donc être évaluée selon les critères de Quirke.¹⁰⁴

La mesure de la marge circonférentielle et la qualité d'exérèse du mésorectum doivent donc être analysées et clairement retranscrites dans le CRAP. Afin d'aider les pathologistes, des

recommandations pour la prise en charge anatomopathologique des pièces chirurgicales de cancers du rectum issues des recommandations pour la pratique clinique parues en 2005 et révisées en 2016, ont été publiées sur le site de la Haute Autorité de santé (HAS).

Les experts recommandent donc de suivre le protocole établi par Quirke et Nagtegaal^{74,75} pour la prise en charge des pièces de proctectomie (*cf chapitre Généralités*).

Notre étude a également permis outre l'analyse du taux de renseignement des critères histologiques, de vérifier la conformité de certains avec les dernières classifications OMS et TNM, notamment pour les types histologiques, le grade de différenciation, et le niveau d'infiltration tumorale de la paroi colorectale et d'étudier des corrélations entre les facteurs influençant le nombre de ganglions analysés, ou encore ceux influençant la prescription de chimiothérapie chez les patients de stade II.

- Types histologiques

L'identification de certains types histologiques même si cela n'oriente pas en soi la prise en charge thérapeutique, est tout de même importante car certains sont souvent associés à des profils moléculaires particuliers et peuvent donc avoir des impacts pronostiques différents. Le pathologiste doit donc pouvoir les identifier conformément aux définitions. Dans notre étude, les pathologistes font en règle générale peu d'erreurs sur l'identification des types histologiques, les ADK lieberkhüniens qui représentaient 86% de notre cohorte opérée sont les plus fréquents et posent en général, peu de problèmes diagnostiques. Viennent ensuite les types mucineux, qui représentaient 10% des cas, cette proportion est tout à fait en accord avec la littérature.^{6,38,39,108} Toutefois, nous avons pu constater que son identification n'était pas toujours facile pour les pathologistes puisque certains d'entre eux n'étaient parfois pas identifiés ou à l'inverse des tumeurs étaient classées à tort comme des types mucineux. Pour rappel, l'OMS, considère qu'une tumeur est de type mucineux lorsque le contingent colloïde associé est supérieur à 50%, si ce dernier est inférieur à 50%, la tumeur ne doit pas être considérée comme un type mucineux. Cela implique bien sûr d'avoir échantillonné rigoureusement la pièce opératoire afin de ne pas surestimer ou sous-estimer ce contingent. Ce dernier doit par ailleurs d'après le compte-rendu standardisé de l'INCa être clairement indiqué sous la forme d'un pourcentage (plus ou moins de 50%) afin de ne pas créer d'ambiguïté. La standardisation prend ici, une fois de plus tout son sens car elle permet

d'éviter un long discours souvent difficile d'interprétation (par exemple : large plaques de mucus, composant colloïde majeur).

L'impact pronostique de ce type histologique est à l'heure actuelle toujours controversé. Une revue de la littérature parue en 2012 dans *Journal of Clinical Pathology* montre qu'il existe effectivement des études contradictoires sur l'impact pronostique de ce type histologique. Pour certains auteurs il serait associé à un mauvais pronostic comparativement aux ADK lieberkhüniens ; à des stades souvent plus avancés (T3, T4), à des résistances à certaines chimiothérapies¹⁰⁸⁻¹¹⁰ et à un risque de carcinose péritonéale plus importante.¹¹¹ Alors que d'autres rapportent qu'une fois ajusté sur le stade, ce pronostic n'est que très légèrement moins bon qu'un ADK lieberkhunien.

Ces tumeurs sont par ailleurs, très fréquemment associées à un phénotype MSI, et notamment à une hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1*, ce qui leur confère dans ce cas un meilleur pronostic.¹¹² Il est donc important de les identifier correctement car le grade des types mucineux doit être pondéré par le statut MMR (cf chapitre suivant).

Le troisième type histologique dont l'identification est importante est le carcinome à cellules isolées (ou cellules en bagues à chaton), dans notre étude, très peu de cas étaient décrits, ils ont donc été regroupés dans la catégorie « autres ». Ce type histologique représente environ 1% des CCR et est défini par un contingent de cellules isolées supérieur à 50%. Cependant, contrairement au type mucineux, l'AJCC a clairement reconnu ce type histologique comme un facteur indépendant de mauvais pronostic.¹¹³ Il serait en effet associé à un risque plus élevé de métastases synchrones et métachrones.¹¹⁴ Un tiers des carcinomes à cellules isolées serait associé à un phénotype MSI, toutefois l'instabilité microsatellitaire ne semble pas être un facteur prédictif pour la survie dans ce type histologique.⁴⁰

Les autres types histologiques, notamment carcinomes indifférenciés et médullaires sont beaucoup moins fréquents et n'ont pas été étudiés dans notre étude car trop peu de cas indifférenciés, et aucun cas de carcinome médullaire, en accord avec la très faible incidence de cette forme histologique (<0,1%) dans la littérature.⁴²

- Grade de différenciation

Le grade de différenciation, basé sur une évaluation semi-quantitative du pourcentage de glandes¹¹⁵ et devant s'appliquer uniquement aux ADK lieberkhüniens³² était très bien

appliqué dans ce type histologique, puisque renseigné dans 95 % des cas. En revanche il était également appliqué de façon inappropriée au type histologique mucineux dans 53 % des cas, sans référence à la présence ou l'absence d'instabilité microsatellitaire comme cela est requis dans la classification OMS 2010. Ce résultat traduit la difficulté d'application de cette définition, qui préconise de classer en tumeur de haut grade, les adénocarcinomes mucineux sans instabilité microsatellitaire et en bas grade ceux avec MSI. Une étude récente sur une large série de 264 cas d'ADK mucineux, confirme que les tumeurs MSI + (environ 1/3 des cas), ont un pronostic similaire (voir meilleur) que les adénocarcinomes lieberkhüniens de bas grade et doivent donc être classés en tumeurs de bas grade. En revanche, cette même étude ne retrouve pas dans les formes mucineuses MSI+ d'impact de la mutation BRAF.¹¹² De plus, les auteurs soulignent cependant le caractère trop simpliste de ce grade basé uniquement sur le statut MSI puisque leur analyse multivariée montre que le degré de différenciation glandulaire reste un marqueur pronostique puissant dans les carcinomes mucineux indépendamment du statut MSI... Ce type d'étude montre donc la nécessité dans les analyses des facteurs pronostiques des CCR de réaliser des études de régression logistique incluant le maximum de facteurs pouvant influencer le pronostic. D'une façon pratique, les pathologistes doivent apprendre à réaliser systématiquement le test MMR dans les adénocarcinomes mucineux d'autant plus que l'immunohistochimie permet maintenant un accès très rapide à ce test.

- Niveau d'infiltration tumorale et stade pT

Cette étude a permis d'étudier la concordance entre le niveau d'infiltration tumorale de la paroi colorectale renseigné dans la partie description microscopique et la synthèse du stade pT renseignée dans la conclusion qui doivent théoriquement être concordants dans 100% des cas.

Nous constatons cependant qu'il existe quelques discordances entre ces deux items.

Pour les tumeurs infiltrant la musculature et devant être classées pT2, ce pourcentage d'erreur était assez faible, de l'ordre de 2,2% des cas surestimés et classés à tort en pT3.

Pour les tumeurs infiltrant la sous-séreuse ou la graisse péri-rectale devant être classées en pT3, il existait un risque de sous-estimation de l'ordre de 0,05%, où les tumeurs étaient classées à tort en pT2. Ces pourcentages d'erreur étaient relativement faibles et n'ont en soi aucun impact pronostique ou sur la prise en charge thérapeutique.

Cependant il existait au sein de notre étude des pourcentages d'erreur un peu plus importants, pour les tumeurs devant être classées en stade pT4. En effet, 2% des tumeurs infiltrant la

sous-séreuse ou la graisse péri-rectale ont été classées à tort pT4, et à l'inverse 6% infiltrant la séreuse ou un organe adjacent étaient associées à un stade pT3.

L'identification correcte des stades pT4 est cependant essentielle puisque ce stade est reconnu comme étant un facteur indépendant de mauvais pronostic faisant discuter la prescription de chimiothérapie adjuvante dans les stades II,⁵¹ et serait de plus un facteur significativement lié à un risque plus élevé de carcinose péritonéale.¹¹¹

Nos résultats mettent donc en exergue la difficulté d'application des nouvelles modifications de la dernière édition de la classification TNM (UICC 7^{ème} édition), concernant le stade pT4, subdivisé en deux catégories : pT4a : infiltration de la séreuse (perforation) et pT4b : envahissement d'un organe adjacent.

C'est en fait l'identification de l'infiltration de la séreuse et de la perforation qui se révèle être parfois difficile tant sur le plan macroscopique que microscopique, et qui reste très controversée. Des études^{116,117} ont montré l'importance des coupes sériées et d'échantillonner au maximum les prélèvements, pour mettre en évidence cette infiltration. De même, un examen rigoureux macroscopique doit être réalisé avec des prélèvements ciblés sur les zones de rétraction péritonéale ou d'adhérence aux franges épiploïques.

Il n'existe à l'heure actuelle pas de réelles recommandations pour faciliter l'évaluation de cette infiltration, aussi comment classer une tumeur présentant des cellules tumorales arrivant tout près ou au contact de la séreuse mais sans la dépasser ? Nous observons généralement dans ces cas-là une réaction inflammatoire, ou une hyperplasie mésothéliale associée ce qui en règle générale rend l'interprétation microscopique d'autant plus difficile. Le CAP recommande de ne pas les classer comme une infiltration de la séreuse, cependant ceci reste discuté. L'étude de Panarelli⁸⁵ a montré que dans 19% des pT3, une cytologie péritonéale positive était associée (dont 46% de pT3 avec infiltration tumorale arrivant à 1mm de la séreuse), la cytologie était également positive dans 55% des pT4. Cette étude suggère qu'une infiltration tumorale arrivant à moins d'un mm de la surface péritonéale devrait la faire classée en pT4.⁴⁹ Pour l'instant cette notion reste en suspens et aucune recommandation n'est à paraître quant à l'interprétation de ces cas un peu frontière entre un vrai pT4a et un pT3 très infiltrant. En France, il existe à l'heure actuelle, une étude (PROPHYLOCHIP) qui permettra d'évaluer l'impact sur la récurrence péritonéale de certains facteurs (pT4a, occlusion, cytologie péritonéale positive ou type mucineux).

- Nombre de ganglions analysés

Le nombre de 12 à 15 ganglions négatifs est généralement admis pour prédire un statut ganglionnaire négatif.¹¹⁸ Cependant ce nombre peut être influencé par différents facteurs.

Dans notre étude, l'âge, la localisation tumorale, la présence d'un traitement néo-adjuvant et le niveau d'infiltration sont des facteurs indépendants après régression logistique pouvant influencer ce nombre.

Les facteurs influençant le nombre de ganglions analysés ont été largement étudiés, nous pouvons citer, l'étude de Baxter,¹¹⁹ qui mettait en évidence une influence de l'âge avec 50% de patients de moins de 50 ans présentant un nombre suffisant de ganglions contre 35% pour les plus de 70 ans, la localisation tumorale et le stade étaient également des facteurs indépendants associés ; ou encore une autre étude plus récente,¹²⁰ mettant également en évidence une influence multifactorielle associant l'âge séparé cette fois en deux classes (plus ou moins de 65 ans), la taille tumorale (plus ou moins de 5 cm), le niveau d'infiltration et le stade.

Il est maintenant bien connu que la radiochimiothérapie néo-adjuvante dans les tumeurs du rectum diminue de façon significative le nombre de ganglions analysés,^{121,122} et nous avons confirmé cette association en analyse multivariée.

➤ Chimiothérapie et stade II

Dans notre cohorte de patients opérés, 30,63% étaient des patients de stade II c'est-à-dire pT3N0 ou pT4N0. Nous savons que chez ces patients, la prescription d'une chimiothérapie n'est pas un standard, et dépend de facteurs cliniques et histologiques reconnus.

Ces facteurs ont donc été étudiés parmi les 19,67% de patients de stade II de cette série ayant reçu une chimiothérapie adjuvante.

Les facteurs associés de façon significative en analyse univariée étaient les suivants : âge jeune, faible score de co-morbidité selon Charlson, présence d'une perforation, d'embolies vasculaires et d'engainements péri-nerveux niveau d'infiltration élevé (pT4), alors qu'un nombre de ganglions analysés inférieur à 12 et le haut grade n'apparaissent pas comme des facteurs influençant la prescription de chimiothérapie chez ces patients. De façon surprenante, après régression logistique, les deux facteurs indépendants associés à la prescription de chimiothérapie sont l'âge jeune et le niveau d'infiltration tumorale élevé (pT4) (indépendants de la perforation ou du score de morbidité). En d'autres termes, en région Midi-Pyrénées et en

Aquitaine, la prescription de chimiothérapie adjuvante est largement influencée par l'âge et le niveau d'infiltration tumorale et ce, indépendamment des co-morbidités associées. Le niveau d'infiltration tumorale élevé (pT4), en tant que facteur majeur influençant la prescription de chimiothérapie dans les stades II avait déjà été relevé dans d'autres études comme l'étude QUASAR.¹²³

Des études en sous-groupes stratifiées sur l'âge et les comorbidités seraient intéressantes à réaliser afin de mieux définir l'impact de ces facteurs et de les corrélés à la survie globale et sans récurrence pour permettre d'aider et de mieux guider les cliniciens dans ce choix. Pour l'instant seules les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive sont appliquées, même si certains des facteurs de mauvais pronostics proposés, comme le nombre de ganglions analysés restent très controversés.

➤ **Evaluation de l'implémentation des marqueurs moléculaires**

L'étude EvaCCoR nous a permis d'isoler 553 patients métastatiques d'emblée. Parmi ces patients seulement 68% avait un génotypage de *KRAS*, avec un nombre plus important de tests réalisés en Aquitaine qu'en Midi-Pyrénées. Ceci s'explique probablement par des différences de stratégies thérapeutiques entre les deux régions que nous n'avons pu étudier.

La proportion de mutation de l'exon 2 chez ces patients était de 42% soit tout à fait conforme à celle décrite dans la littérature (environ 40% de mutation si l'on ne considère que l'exon 2),⁸¹ 57% étaient *KRAS* sauvage et éligibles au traitement par anti-EGFR. Dans notre cohorte, seul 35% ont reçu le traitement et 33% dans un délai de 6 mois après la date initiale du diagnostic.

Très peu d'études en France ont ainsi étudié la proportion de tests moléculaires réalisés dans une population et leur impact thérapeutique. La seule étude publiée concerne une enquête prospective sur l'accès aux tests moléculaires menée par l'INCa dans cinq régions françaises en 2014 qui rapportait des chiffres supérieurs à notre étude, avec un pourcentage de génotypage *RAS* (*KRAS* et *NRAS*) dans les CCR de plus de 90% pour les patients métastatiques.¹²⁴ Pour ceux n'ayant pas bénéficié du test, quelques cas étaient justifiés par un manque de matériel tumoral ou par l'état général du patient ne permettant pas d'envisager une thérapie ciblée. Cette enquête rapporte également que le résultat du test avait été utilisé pour le choix du traitement dans environ 63% des cas. Les différences constatées entre ce rapport et notre étude sont probablement dû à un recueil beaucoup plus exhaustif de l'INCa, puisque

les patients inclus pouvaient aussi bien être des métastatiques d'emblée, que des patients en rechute, avec recours à des 2^{èmes} ou 3^{èmes} lignes de chimiothérapie. Contrairement à l'enquête menée par l'INCa, nous n'avons étudié la réalisation du test *KRAS* que sur les patients métastatiques au moment du diagnostic, les patients en rechute n'étaient pas inclus dans l'étude. Par ailleurs, l'étude du traitement par anti-EGFR était restreinte uniquement au primo-traitement avec un délai fixé à 6 mois mais cela modifiait peu le nombre de patients traités (3 supplémentaires).

Par ailleurs, nous mettons également en évidence dans cette étude, qu'un petit nombre de patients non métastatiques, environ 10% avaient également un génotypage de *KRAS*. Cette fois encore le nombre de tests réalisés étaient significativement plus élevé en Aquitaine.

Ces demandes « anticipées » de génotypage, peuvent s'expliquer par la présence chez ces patients de facteurs histologiques péjoratifs comme la présence de ganglions envahis, d'embolies vasculaires, d'infiltrations péri-nerveuses, ou un stade pT élevé (pT4). Ces facteurs étaient significativement associés à ces recherches anticipées dans notre étude.

L'enquête menée par l'INCa avait également souligné ce point en montrant que 17,5% de tests étaient réalisés chez des patients non métastatiques (78% chez des stades III et 22% chez des stades plus précoces). L'intérêt de ces demandes anticipées chez ces patients non métastatiques en 2010 était avant tout de réduire les délais de rendu des résultats afin que ce dernier puisse être rapidement utilisé dès que le patient évolue.

En 2010, la valeur pronostique des mutations de *RAS* et de *BRAF* chez les patients non métastatiques n'était pas clairement démontrée et ne pouvait donc pas avoir été réalisée dans cette intention. Depuis, celle-ci a été démontrée dans de larges études ancillaires d'essais cliniques (essai PETACC 8) mais n'est pas encore recommandée en routine.^{125,126} La place, dans un avenir proche, de la recherche de ces mutations de *RAS* (et de *BRAF*) chez les patients de stade II et III en tant que marqueur pronostique pourrait être cependant rapidement redéfinie.

- Test MSI

En 2010, la recherche d'un déficit du système MMR était effectuée presque exclusivement par biologie moléculaire sur les plateformes Nous pouvons donc estimer que notre étude n'ayant pas pris en compte les tests réalisés seulement par immunohistochimie est malgré tout un bon reflet de la réalité.

Dans notre étude, le test MSI était réalisé chez 9,3% des patients atteints de CCR. Cette proportion globale de tests réalisés est légèrement inférieure aux résultats rapportés par la synthèse de l'activité des plateformes de génétiques moléculaires évaluée par l'INCa en 2012 et qui indiquait que le test MSI était réalisé chez 11,3% de la population atteinte de CCR.

L'estimation de la population devant normalement avoir un test MSI étant aux alentours de 20-25%, nous mettons donc en évidence un nombre très insuffisant de tests MSI réalisés dans nos deux régions en 2010, comme en France en 2012.

Notre étude a également permis de mettre en évidence que ce test n'était réalisé que chez 40% des patients âgés de moins de 60 ans, ayant théoriquement une indication au dépistage. Chez les plus de 60 ans, seulement 2% avaient un test réalisé sur la présence d'antécédents personnels et/ou familiaux. Parmi les patients sans indications purement cliniques (plus de 60 ans, sans antécédents rapportés) ayant eu un test MSI, 54% présentaient au moins un des critères histologiques de Bethesda.

L'analyse des résultats des tests MSI et leurs corrélations à une consultation génétique n'ont pu être réalisées dans cette étude.

Ces résultats font donc discuter la question d'un dépistage élargi, soit aux patients de moins de 70 ans comme le propose un groupe d'experts européens ou un dépistage universel comme proposé par les recommandations américaines, qui recommandent de dépister tout nouveau cas de CCR.^{127,128} Cependant cette stratégie plus élargie, ne peut être envisageable que si tous les patients avec un test MSI + sont par la suite adressés en consultation d'oncogénétique, pour retracer l'histoire familiale et rechercher les mutations constitutionnelles. Cependant le rapport de l'INCa met clairement en évidence que seul 47,6% de ces patients sont adressés en consultation d'oncogénétique. La cohorte Toulousaine étudiée entre 2007 et 2012 rapporte des chiffres supérieurs avec 77% de patients MSI+ adressés en consultation d'oncogénétique du fait d'une bonne organisation de la filière et d'une collaboration active entre les pathologistes, la plateforme de biologie moléculaire, les cliniciens et l'oncogénétique.

Dans ce travail, nous n'avons en revanche pas pu évaluer la réalisation du test MSI sur son indication pronostique dans les stades II, cette notion étant en 2010, moins répandue et essentiellement réalisée dans le cadre d'essais thérapeutiques.

PERSPECTIVES

Malgré les limites de cette étude, cette dernière est une des premières en France à avoir évalué la qualité des critères anatomopathologiques et l'implémentation des marqueurs moléculaires et leur impact thérapeutique à partir d'un recueil très exhaustif de plus de 2000 patients représentatifs de la population générale atteinte de CCR.

Au vu de nos résultats et des problèmes soulevés, nous pouvons suggérer quelques propositions qui permettraient d'améliorer la qualité de nos comptes rendus.

Avant tout il faut commencer par améliorer la diffusion des recommandations de nos sociétés savantes (fiche INCa et SFP, protocole de prise en charge des pièces de proctectomie). Cette amélioration passe par des présentations lors de congrès de Pathologie, des mises à jour régulières des sites internet et des publications dans les revues d'Anatomie Pathologique.

La mise en place d'une formation spécifique à la prise en charge des cancers du rectum pourrait également être une solution avec la création d'enseignements post-universitaires dédiés et des formations débutant dès les cours de Diplôme d'Etude Spécialisé pour permettre aux futurs pathologistes de mieux comprendre les enjeux de cette pathologie.

Il faut également inciter davantage les pathologistes à utiliser les comptes rendus standardisés et à appliquer au mieux les définitions proposées par les classifications, car ces dernières notamment le grade ou le niveau d'infiltration ont un impact direct sur la prise en charge.

La standardisation a d'autant plus d'importance qu'avec l'identification régulière de nouveaux facteurs histopronostiques dans les CCR, comme le bourgeonnement tumoral, ou la régression tumorale, la « check-list » des critères à évaluer s'allonge et la standardisation permet de ne rien oublier. Cependant la valeur et la place de ces marqueurs histologiques dans l'évaluation du pronostic d'une tumeur colorectale risque d'être révolutionnée par l'évaluation de la réponse immune dans les tumeurs qui semble être un puissant facteur pronostique.^{57,58} Celle-ci, évaluée par un immunoscore, prenant en compte le taux de lymphocytes CD3 et CD8 évalué par quantification numérique après immunomarquage au sein de la tumeur pourrait rapidement s'implanter dans les laboratoires d'Anatomie Pathologique.⁵⁸ Cet immunoscore pourrait être un nouvel élément de la classification TNM traduisant la qualité de la réponse immune dans les tumeurs (TNM-I). Il reste cependant encore à évaluer sa valeur ajoutée par rapport aux données moléculaires comme les mutations *BRAF*, *RAS* et MSI qui sont également des facteurs pronostiques forts. La réalisation de ces

marqueurs moléculaires (évalués par biologie moléculaire ou par immunohistochimie comme pour les protéines MMR) dès le diagnostic de CCR pourrait donc être rapidement demandée. Cette démarche de test « précoce » sur tous les cancers colorectaux, quel que soit le stade, faciliterait également la mise à disposition du résultat moléculaire lors des traitements ultérieurs, mais son apport coût/bénéfice doit cependant être évalué.

L'implémentation de ces nouveaux marqueurs pronostiques (immunologiques et moléculaires) dans les CRAP devra suivre les mêmes procédures qualité que pour les marqueurs histologiques et les guides de bonnes pratiques de réalisation des tests moléculaires rédigés par l'INCa.

CONCLUSION

Le cancer colorectal (CCR) est une pathologie fréquente nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. L'analyse anatomo-pathologique est la base de la discussion thérapeutique pour les CCR de stade localisé car elle permet la détermination de plusieurs facteurs pronostiques qui sont synthétisés dans le compte-rendu anatomo-pathologique (CRAP). C'est également à partir des biopsies tumorales ou des tumeurs réséquées qu'est réalisée la recherche de biomarqueurs conditionnant la prescription de thérapies ciblées pour les stades métastatiques.

Pour l'établissement des CRAP, de nombreux outils sont à la disposition des pathologistes : classification OMS 2010 des tumeurs digestives, 7^{ème} édition de la classification TNM des cancers, recommandations de l'INCa et de la Société Française de Pathologie pour la réalisation des CRAP et recommandations de la HAS pour la prise en charge des pièces de proctectomies. L'indication de la recherche de biomarqueurs dans la tumeur se base sur des référentiels thérapeutiques régionaux ou nationaux et la réalisation de ces tests s'appuie sur les recommandations de l'Institut National du Cancer.

L'évaluation de la qualité des CRAP dans la pratique courante n'a cependant été que peu évaluée et l'application des recommandations peu mesurée. De même l'implémentation en pratique de routine des nouveaux biomarqueurs tumoraux et leur réel impact sur la prise en charge thérapeutique ne sont que très peu étudiés.

Notre étude, réalisée à partir du projet EvaCCoR a permis de montrer la bonne qualité globale des CRAP de cancer colorectal. Cependant nous avons mis en exergue quelques déficits concernant l'évaluation de certains critères pronostiques, avec des taux de conformité qui variaient de 11% à 83% pour les critères suivants : présence d'une perforation, d'embolies vasculaires, d'engainements péri-nerveux, état des marges pariétales, ou de critères spécifiques aux cancers du rectum comme la mesure en millimètres de la marge circonférentielle, ou encore l'évaluation de la qualité d'exérèse du mésorectum.

Nous avons montré qu'un recours au compte-rendu standardisé permettait d'améliorer significativement la qualité des comptes rendus, en particulier pour les critères spécifiques aux cancers du rectum. Ceux-ci restaient cependant insuffisamment renseignés dans les comptes rendus.

Notre étude a également révélé les difficultés à appliquer certaines définitions des classifications de l'OMS 2010, ou du TNM (7^{ème} édition UICC) comme le type histologique

mucineux, l'application du grade de différenciation et la détermination du niveau d'infiltration tumoral (pT4).

Nous avons montré que dans notre population, pour les patients de stade II, la prescription de chimiothérapie adjuvante (optionnelle) était liée à la présence de critères histologiques de mauvais pronostic, identiques à ceux décrits dans les recommandations nationales (TNCD), sauf pour le nombre de ganglions analysés, et le grade.

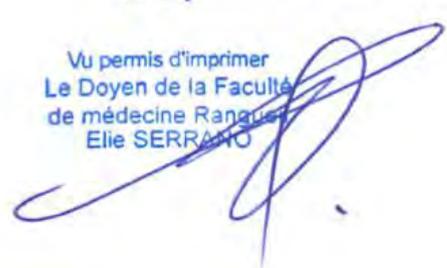
Notre étude confirme la trop faible proportion de réalisation des tests moléculaires utiles à la prise en charge des patients atteints de CCR en 2010 (test MSI et mutation *KRAS*), notamment pour le test MSI (seulement 9 % des cas). Le test *KRAS* était réalisé dans 68 % des cas pour les patients métastatiques et seulement 35% des patients avec un *KRAS* sauvage ont été traité par un anticorps anti-EGFR en primo-traitement.

Nos résultats sont à pondérer par la prise en compte de la période de l'étude (2010), certaines pratiques s'étant probablement améliorées depuis. La diffusion de certaines recommandations, comme celles spécifiques aux cancers du rectum, paraissent trop confidentielles et doivent être davantage diffusées auprès des pathologistes. Nos sociétés savantes et les organismes de formation doivent insister sur l'importance des comptes rendus standardisés. Ceci est d'autant plus important que nous devons préparer les pathologistes à l'implémentation dans les comptes rendus de nouvelles variables histologiques, immunohistochimiques ou plus complexes comme l'immunoscore qui ont soit une valeur pronostique, soit diagnostique ou thérapeutique. Le report de ces nouveaux marqueurs dans les CRAP de CCR devra suivre la même méthodologie de standardisation que pour les marqueurs morphologiques, comme cela est déjà le cas dans les cancers du sein, et devrait à plus grande échelle être le cas dans la prise en charge de toutes pièces d'exérèse à visée carcinologique.

le 8 juin 2016


LABORATOIRE d'HISTOLOGIE
et d'EMBRYOLOGIE
Professeur M. COURTAIDE-SAÏDI
FACULTÉ DE MÉDECINE RANGUEIL
133 route de Narbonne
31062 TOULOUSE CEDEX

Le 12.06.2016

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de médecine Rangueil
Elie SERRANO


BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* **136**, E359–E386 (2015).
2. Bray, F., Ren, J.-S., Masuyer, E. & Ferlay, J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int. J. Cancer* **132**, 1133–1145 (2013).
3. Belot, A. *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev. Épidémiologie Santé Publique* **56**, 159–175 (2008).
4. Faivre, J. *et al.* Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study¹. *Gastroenterology* **126**, 1674–1680 (2004).
5. Fearon, E. R. & Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* **61**, 759–767 (1990).
6. Svrcek, M. *et al.* Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies « ciblées ». *Rev. Francoph. Lab.* **2011**, 29–41 (2011).
7. Toyota, M. *et al.* CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 8681–8686 (1999).
8. Tariq, K. & Ghias, K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol. Med.* **13**, 120–135 (2016).
9. Jang, E. & Chung, D. C. Hereditary Colon Cancer: Lynch Syndrome. *Gut Liver* **4**, 151–160 (2010).
10. Richman, S. Deficient mismatch repair: Read all about it (Review). *Int. J. Oncol.* (2015). doi:10.3892/ijo.2015.3119
11. Thibodeau, S. N. *et al.* Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Res.* **58**, 1713–1718 (1998).
12. Poynter, J. N. *et al.* Molecular characterization of MSI-H colorectal cancer by MLH1 promoter methylation, immunohistochemistry and mismatch repair germline mutation screening. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* **17**, 3208–3215 (2008).
13. Haraldsdottir, S. *et al.* Colon and endometrial cancers with mismatch repair deficiency can arise from somatic, rather than germline, mutations. *Gastroenterology* **147**, 1308–1316.e1 (2014).
14. Samadder, N. J. *et al.* Associations between colorectal cancer molecular markers and pathways with clinicopathologic features in older women. *Gastroenterology* **145**, 348-356–2 (2013).
15. Cohen, R. *et al.* [DNA mismatch repair and BRAF status in colorectal cancer: Interest for the therapeutic management?]. *Bull. Cancer (Paris)* **102**, S72–81 (2015).
16. Lin, E. I. *et al.* Mutational profiling of colorectal cancers with microsatellite instability. *Oncotarget* **6**, 42334–42344 (2015).

17. Thiel, A. *et al.* BRAF mutation in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* **463**, 613–621 (2013).
18. Toon, C. W. *et al.* BRAFV600E immunohistochemistry facilitates universal screening of colorectal cancers for Lynch syndrome. *Am. J. Surg. Pathol.* **37**, 1592–1602 (2013).
19. Laurenty, A.-P. Caractérisation des cancers colorectaux de phénotype RER+. Apport des outils somatiques dans le diagnostic de syndrome de Lynch. Thèse de médecine, faculté de médecine de Toulouse 2014TOU31607, 2014.
20. Truninger, K. *et al.* Immunohistochemical analysis reveals high frequency of PMS2 defects in colorectal cancer. *Gastroenterology* **128**, 1160–1171 (2005).
21. Kovacs, M. E., Papp, J., Szentirmay, Z., Otto, S. & Olah, E. Deletions removing the last exon of TACSTD1 constitute a distinct class of mutations predisposing to Lynch syndrome. *Hum. Mutat.* **30**, 197–203 (2009).
22. Rosine Guimbaud *et al.* Oncogénétique des cancers digestifs : pourquoi et comment faire mieux ? *Hépatogastro Oncol. Dig.*
23. Järvinen, H. J. *et al.* Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **27**, 4793–4797 (2009).
24. Järvinen, H. J. *et al.* Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* **118**, 829–834 (2000).
25. Olschwang, S. *et al.* [Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas]. *Bull. Cancer (Paris)* **91**, 303–315 (2004).
26. Hitchins, M. P. & Ward, R. L. Constitutional (germline) MLH1 epimutation as an aetiological mechanism for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J. Med. Genet.* **46**, 793–802 (2009).
27. Loughrey, M. B. *et al.* Incorporation of somatic BRAF mutation testing into an algorithm for the investigation of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Fam. Cancer* **6**, 301–310 (2007).
28. Issa, J.-P. J., Shen, L. & Toyota, M. CIMP, at last. *Gastroenterology* **129**, 1121–1124 (2005).
29. Weisenberger, D. J. *et al.* CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat. Genet.* **38**, 787–793 (2006).
30. Jass, J. R., Whitehall, V. L. J., Young, J. & Leggett, B. A. Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology* **123**, 862–876 (2002).
31. Stang, A. & Kluttig, A. Etiologic insights from surface adjustment of colorectal carcinoma incidences: an analysis of the U.S. SEER data 2000–2004. *Am. J. Gastroenterol.* **103**, 2853–2861 (2008).
32. WHO classification of tumours of the digestive system. (International Agency for Research on Cancer, 2010).

33. Boyle, P., Levin, B. & International Agency for Research on Cancer. *World cancer report 2008*. (IARC Press, 2008).
34. Parham, D. COLLOID CARCINOMA. *Ann. Surg.* **77**, 90–105 (1923).
35. Symonds, D. A. & Vickery, A. L. Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* **37**, 1891–1900 (1976).
36. *AJCC Cancer Staging Handbook - From the AJCC Cancer Staging | Stephen Edge | Springer*.
37. Nozoe, T., Anai, H., Nasu, S. & Sugimachi, K. Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the colon and rectum. *J. Surg. Oncol.* **75**, 103–107 (2000).
38. Marzouk, O. & Schofield, J. Review of Histopathological and Molecular Prognostic Features in Colorectal Cancer. *Cancers* **3**, 2767–2810 (2011).
39. Verhulst, J., Ferdinande, L., Demetter, P. & Ceelen, W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Pathol.* **65**, 381–388 (2012).
40. Kakar, S. & Smyrk, T. C. Signet ring cell carcinoma of the colorectum: correlations between microsatellite instability, clinicopathologic features and survival. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* **18**, 244–249 (2005).
41. Lanza, G., Gafà, R., Matteuzzi, M. & Santini, A. Medullary-type poorly differentiated adenocarcinoma of the large bowel: a distinct clinicopathologic entity characterized by microsatellite instability and improved survival. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **17**, 2429–2438 (1999).
42. Thirunavukarasu, P. *et al.* Medullary carcinoma of the large intestine: a population based analysis. *Int. J. Oncol.* **37**, 901–907 (2010).
43. Murcia, O. *et al.* Serrated colorectal cancer: Molecular classification, prognosis, and response to chemotherapy. *World J. Gastroenterol.* **22**, 3516–3530 (2016).
44. Rosenberg, D. W. *et al.* Mutations in BRAF and KRAS Differentially Distinguish Serrated versus Non-Serrated Hyperplastic Aberrant Crypt Foci in Humans. *Cancer Res.* **67**, 3551–3554 (2007).
45. Xu, F. *et al.* Micropapillary component in colorectal carcinoma is associated with lymph node metastasis in T1 and T2 Stages and decreased survival time in TNM stages I and II. *Am. J. Surg. Pathol.* **33**, 1287–1292 (2009).
46. Lino-Silva, L. S., Salcedo-Hernández, R. A. & Caro-Sánchez, C. H. Colonic micropapillary carcinoma, a recently recognized subtype associated with histological adverse factors: clinicopathological analysis of 15 cases. *Colorectal Dis. Off. J. Assoc. Coloproctology G. B. Irel.* **14**, e567-572 (2012).
47. Dukes, C. E. The classification of cancer of the rectum. *J. Pathol. Bacteriol.* **35**, 323–332 (1932).
48. Sobin, L. H., Gospodarowicz, M. K. & Wittekind, C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. (John Wiley & Sons, 2011).

49. Frankel, W. L. & Jin, M. Serosal surfaces, mucin pools, and deposits, oh my: challenges in staging colorectal carcinoma. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* **28 Suppl 1**, S95-108 (2015).
50. Home - College of American Pathologists. <http://www.cap.org/web/home>
51. <http://www.tncd.org/>
52. Bentzen, S. M. *et al.* Time to loco-regional recurrence after resection of Dukes' B and C colorectal cancer with or without adjuvant postoperative radiotherapy. A multivariate regression analysis. *Br. J. Cancer* **65**, 102–107 (1992).
53. Sternberg, A., Amar, M., Alfici, R. & Groisman, G. Conclusions from a study of venous invasion in stage IV colorectal adenocarcinoma. *J. Clin. Pathol.* **55**, 17–21 (2002).
54. Bibeau, F. & Goldman-Levy, G. Cancer colorectal : compte rendu anatomopathologique type en 2014. *Oncologie* **16**, 525–536 (2014).
55. Pagès, F. *et al.* Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **353**, 2654–2666 (2005).
56. Galon, J., Fridman, W.-H. & Pagès, F. The adaptive immunologic microenvironment in colorectal cancer: a novel perspective. *Cancer Res.* **67**, 1883–1886 (2007).
57. Galon, J., Angell, H. K., Bedognetti, D. & Marincola, F. M. The continuum of cancer immunosurveillance: prognostic, predictive, and mechanistic signatures. *Immunity* **39**, 11–26 (2013).
58. Kirilovsky, A. *et al.* Rational bases for the use of the Immunoscore in routine clinical settings as a prognostic and predictive biomarker in cancer patients. *Int. Immunol.* (2016).
59. Washington, M. K. Colorectal carcinoma: selected issues in pathologic examination and staging and determination of prognostic factors. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **132**, 1600–1607 (2008).
60. Jass, J. R. *et al.* The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* **41**, 59–81 (2002).
61. Svrcek, M. & Fléjou, J.-F. Le « tumor budding » ou bourgeonnement tumoral dans les cancers colorectaux. *Cancéro Dig.* (2012). doi:10.4267/2042/47605
62. Gabbert, H., Wagner, R., Moll, R. & Gerharz, C. D. Tumor dedifferentiation: an important step in tumor invasion. *Clin. Exp. Metastasis* **3**, 257–279 (1985).
63. Brabletz, T., Jung, A., Spaderna, S., Hlubek, F. & Kirchner, T. Opinion: migrating cancer stem cells - an integrated concept of malignant tumour progression. *Nat. Rev. Cancer* **5**, 744–749 (2005).
64. Nakamura, T., Mitomi, H., Kanazawa, H., Ohkura, Y. & Watanabe, M. Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer. *Dis. Colon Rectum* **51**, 568–572 (2008).
65. Hase, K., Shatney, C., Johnson, D., Trollope, M. & Vierra, M. Prognostic value of tumor 'budding' in patients with colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum* **36**, 627–635 (1993).

66. Ueno, H., Murphy, J., Jass, J. R., Mochizuki, H. & Talbot, I. C. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology* **40**, 127–132 (2002).
67. Quer, E.A.; Dahlin, D.C & .; Mayo, C.W. Retrograde intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid: A microscopic study. *Surg Gynecol Obstet* 1953 96 24 - 30
68. Grinnell, R.S. Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Surg . Gynecol . Obstet .* 1954 , 99 , 421 - 430.
69. Moore, H. G. *et al.* Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann. Surg. Oncol.* **10**, 80–85 (2003).
70. Pahlman, L., Bujko, K., Rutkowski, A. & Michalski, W. Altering the therapeutic paradigm towards a distal bowel margin of < 1 cm in patients with low-lying rectal cancer: a systematic review and commentary. *Colorectal Dis. Off. J. Assoc. Coloproctology G. B. Irel.* **15**, e166-174 (2013).
71. Heald, R. J. & Ryall, R. D. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet Lond. Engl.* **1**, 1479–1482 (1986).
72. Bateman, A. C., Carr, N. J. & Warren, B. F. The retroperitoneal surface in distal caecal and proximal ascending colon carcinoma: the Cinderella surgical margin? *J. Clin. Pathol.* **58**, 426–428 (2005).
73. Scott, N. *et al.* Retroperitoneal margin involvement by adenocarcinoma of the caecum and ascending colon: what does it mean? *Colorectal Dis. Off. J. Assoc. Coloproctology G. B. Irel.* **10**, 289–293 (2008).
74. Nagtegaal, I. D. & van Krieken, J. H. J. M. The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer-an overview. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 **38**, 964–972 (2002).
75. Quirke P. The pathologist, the surgeon and colorectal cancer - get it right because it matters. *Prog Pathol* 1998 4201-13
76. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique (e-cancer).pdf.
77. Gérard, J.-P. *et al.* Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 1638–1644 (2010).
78. Gérard, J.-P. *et al.* Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 4620–4625 (2006).
79. Bosset, J.-F. *et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **355**, 1114–1123 (2006).
80. Bokemeyer, C. *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **27**, 663–671 (2009).

81. Laurenty, A.-P., Selves, J., Guimbaud, R. & Vidéo, P. D. Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique. *Hépto-Gastro Oncol. Dig.* **22**, 217–227 (2015).
82. Lièvre, A. *et al.* KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26**, 374–379 (2008).
83. Bardelli, A. & Siena, S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 1254–1261 (2010).
84. Taieb, J. *et al.* Prognostic Effect of BRAF and KRAS Mutations in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin With or Without Cetuximab: A Post Hoc Analysis of the PETACC-8 Trial. *JAMA Oncol.* 1–11 (2016).
85. Blons, H. *et al.* Prognostic value of KRAS mutations in stage III colon cancer: post hoc analysis of the PETACC8 phase III trial dataset. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **25**, 2378–2385 (2014).
86. Gryfe, R. *et al.* Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **342**, 69–77 (2000).
87. Ribic, C. M. *et al.* Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N. Engl. J. Med.* **349**, 247–257 (2003).
88. Umar, A. *et al.* Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J. Natl. Cancer Inst.* **96**, 261–268 (2004).
89. Buhard, O. *et al.* Multipopulation analysis of polymorphisms in five mononucleotide repeats used to determine the microsatellite instability status of human tumors. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **24**, 241–251 (2006).
90. Thiel, A. & Ristimäki, A. Toward a Molecular Classification of Colorectal Cancer: The Role of BRAF. *Front. Oncol.* **3**, 281 (2013).
91. Safaee Ardekani, G., Jafarnejad, S. M., Tan, L., Saedi, A. & Li, G. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **7**, e47054 (2012).
92. Recommandations pour la pratique clinique. Cancer du rectum
93. Washington, M. K. *et al.* Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **133**, 1539–1551 (2009).
94. Stewart, C. J. R., Hillery, S. & Plattell, C. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinomas of the Colon and Rectum. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **133**, 1359–1360 (2009).
95. Jass, J. R., O'Brien, M. J., Riddell, R. H. & Snover, D. C. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Virchows Arch.* **450**, 1–13 (2007).
96. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum - ShowProperty.

97. Homepage. <http://www.rcpath.org/>.
98. Rapport interrégional du projet EvaCCoR (à paraître).
99. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Dis.* **40**, 373–383 (1987).
100. Emprou, C. *et al.* Cancer colorectal – comptes rendus ACP des pièces d’exérèse. Bilan d’une évaluation de l’AFAQAP sur 40 structures en 2010. *Ann. Pathol.* **31**, S129 (2011).
101. Sluijter, C. E., van Lonkhuijzen, L. R. C. W., van Slooten, H.-J., Nagtegaal, I. D. & Overbeek, L. I. H. The effects of implementing synoptic pathology reporting in cancer diagnosis: a systematic review. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* (2016). doi:10.1007/s00428-016-1935-8
102. Bernstein, T. E., Endreth, B. H., Romundstad, P., Wibe, A. & Norwegian Colorectal Cancer Group. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br. J. Surg.* **96**, 1348–1357 (2009).
103. Park, J. S. *et al.* A circumferential resection margin of 1 mm is a negative prognostic factor in rectal cancer patients with and without neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis. Colon Rectum* **57**, 933–940 (2014).
104. Panis, Y. Recommandations pour la pratique clinique Cancer du rectum: Introduction. *Côlon Rectum* **10**, 3–3 (2016).
105. Adam, I. J. *et al.* Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet Lond. Engl.* **344**, 707–711 (1994).
106. Quirke, P., Durdey, P., Dixon, M. F. & Williams, N. S. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet Lond. Engl.* **2**, 996–999 (1986).
107. Nagtegaal, I. D. *et al.* Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **20**, 1729–1734 (2002).
108. Negri, F. V. *et al.* Mucinous histology predicts for reduced fluorouracil responsiveness and survival in advanced colorectal cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **16**, 1305–1310 (2005).
109. Catalano, V. *et al.* Mucinous histology predicts for poor response rate and overall survival of patients with colorectal cancer and treated with first-line oxaliplatin- and/or irinotecan-based chemotherapy. *Br. J. Cancer* **100**, 881–887 (2009).
110. Catalano, V. *et al.* Prognosis of mucinous histology for patients with radically resected stage II and III colon cancer. *Ann. Oncol.* **23**, 135–141 (2012).
111. Lemmens, V. E. *et al.* Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. *Int. J. Cancer* **128**, 2717–2725 (2011).
112. Andrici, J. *et al.* Mismatch repair deficiency as a prognostic factor in mucinous colorectal cancer. *Mod. Pathol.* (2016).

113. Compton, C. C. *et al.* Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **124**, 979–994 (2000).
114. Gopalan, V., Smith, R. A., Ho, Y.-H. & Lam, A. K.-Y. Signet-ring cell carcinoma of colorectum--current perspectives and molecular biology. *Int. J. Colorectal Dis.* **26**, 127–133 (2011).
115. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system: [... reflects the views of a working group that convened for an Editorial and Consensus Conference in Lyon, France, November 6 - 9, 1999]*. (IARC Press, 2006).
116. Shepherd, N., Baxter, K. & Love, S. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: A prospective evaluation. *Gastroenterology* **112**, 1096–1102 (1997).
117. Ludeman, L. & Shepherd, N. A. Serosal involvement in gastrointestinal cancer: its assessment and significance. *Histopathology* **47**, 123–131 (2005).
118. Goldstein, N. S. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am. J. Surg. Pathol.* **26**, 179–189 (2002).
119. Baxter, N. N. *et al.* Lymph Node Evaluation in Colorectal Cancer Patients: A Population-Based Study. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **97**, 219–225 (2005).
120. Tsai, H.-L. *et al.* Factors affecting number of lymph nodes harvested and the impact of examining a minimum of 12 lymph nodes in stage I-III colorectal cancer patients: a retrospective single institution cohort study of 1167 consecutive patients. *BMC Surg.* **16**, (2016).
121. Ishihara, S. *et al.* Number of Lymph Nodes in Rectal Cancer is Correlated with Response to Preoperative Chemoradiotherapy but is not Associated with Patient Survival. *Hepatogastroenterology.* **61**, 1000–1007 (2014).
122. Chang, K. H. *et al.* Neoadjuvant therapy does not affect lymph node ratio in rectal cancer. *Surg. J. R. Coll. Surg. Edinb. Irel.* (2015). doi:10.1016/j.surge.2015.06.002
123. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673607618662>. (Accessed: 16th June 2016)
124. Publication résultats Enquêtes sur la réalisation des tests moléculaires (INCa 2014).pdf.
125. Taieb, J. *et al.* Prognostic Effect of *BRAF* and *KRAS* Mutations in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin With or Without Cetuximab: A Post Hoc Analysis of the PETACC-8 Trial. *JAMA Oncol.* **2**, 643 (2016).
126. Blons, H. *et al.* Prognostic value of KRAS mutations in stage III colon cancer: post hoc analysis of the PETACC8 phase III trial dataset. *Ann. Oncol.* **25**, 2378–2385 (2014).
127. Vasen, H. F. A. *et al.* Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe. *Fam. Cancer* **9**, 109–115 (2010).
128. Vasen, H. F. A. *et al.* Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* **62**, 812–823 (2013).

ANNEXE 1 : CRITERES D'AMSTERDAM II (1999) ET DE BETHESDA REVISES (2004)

CRITERES D'AMSTERDAM II :

Tous les critères doivent être remplis :

- Au moins 3 sujets atteints de cancers du spectre de Lynch restreint (CCR, cancers de l'endomètre, de l'intestin grêle, des voies urinaires excrétrices, excluant la vessie)
- Au moins 1 sujet est parent au 1^{er} degré avec les 2 autres
- Au moins 2 générations successives sont touchées
- L'un des cas au moins est atteint avant 50 ans
- Une polypose adénomateuse familiale a été exclue

Cette classification a l'avantage de sa spécificité (80%) mais apparait peu sensible (50%).

CRITERES DE BETHESDA REVISES (2004) :

- 1) Patient atteint d'un CCR avant 50 ans
- 2) Présence, chez le même patient, de 2 cancers métachrones ou synchrones du spectre de Lynch (CCR, cancers de l'endomètre, de l'intestin grêle, des voies urinaires excrétrices (excluant la vessie), de l'ovaire, de l'estomac, des voies biliaires, du pancréas, les glioblastomes, les adénomes sébacés, les kératoacanthomes), quel que soit l'âge de survenue.
- 3) Patient présentant avant l'âge de 60 ans un CCR d'histologie évocatrice de tumeur avec instabilité microsatellitaire (présence d'une importante infiltration lymphocytaire, d'une réaction lymphocytaire « Crohn-like », d'une différenciation mucineuse, médullaire, ou de cellules en bague à chaton).
- 4) Patient atteint d'un cancer du spectre de Lynch et ayant un antécédent familial au 1^{er} degré de CCR diagnostiqué avant l'âge de 50 ans
- 5) Patient atteint d'un CCR et présentant deux antécédents familiaux ou plus, au 1^{er} ou 2nd degré, de cancers du spectre tumoral de Lynch, quel que soit l'âge de survenue.

ANNEXE 2 : ITEMS MINIMAUX POUR LE COMPTE-RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE (version 2011) EDITES PAR L'INCA

8. Côlon et rectum

DONNÉES D'IDENTIFICATION DU DOSSIER PATIENT RATTACHÉES AU COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE

Établissement autorisé où a été effectué le prélèvement*

Nom de l'établissement et n° FINESS

Identifiant patient (l'établissement autorisé où a été effectué le prélèvement a la responsabilité de fournir ces données au pathologiste)*

Nom de famille (de naissance ou d'adoption)

Prénom

Nom d'usage (par exemple nom d'épouse)

Date de naissance (JJ/MM/AAAA) (en l'absence de date de naissance et par défaut : âge)

Sexe

Identifiant national de santé (INS) du patient s'il existe

Identifiant permanent du patient (IPP) attribué par l'établissement autorisé où a été effectué le prélèvement

Code postal de résidence

Identifiant médecin demandeur (l'établissement autorisé où a été effectué le prélèvement a la responsabilité de fournir ces données au pathologiste)*

Nom du préleveur

Date de prélèvement

COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE DONNÉES MINIMALES À RENSEIGNER POUR UNE TUMEUR PRIMITIVE CÔLON - RECTUM (C18/C19/C20) - PIÈCES OPÉRATOIRES

Identifiant médecin pathologiste

N° de compte rendu

Nom de la structure d'anatomie et cytologie pathologiques et n° FINESS

Signataire du compte rendu

Date de signature du compte rendu

Compte rendu de la pièce opératoire

Description de la pièce opératoire (sous la responsabilité du préleveur)*

Type de prélèvement

Colectomie droite/colectomie transverse/colectomie gauche/sigmoïdectomie/exérèse locale endorectale/exérèse du rectum et mésorectum/amputation abdomino-périnéale/anoproctectomie/autre

Organe/région anatomique

Côlon/Rectum

Localisation de la/des tumeur(s) dans l'organe

Côlon ascendant/angle colique droit/côlon transverse/angle colique gauche/côlon descendant/sigmoïde/rectum/autre

Description histopathologique

Type histologique¹

Adénocarcinome Lieberkühnien/carcinome indifférencié/carcinome à cellules en bague à chaton/carcinome colloïde (mucineux)/carcinome médullaire/autre

Grade histopronostique¹

Pour les adénocarcinomes lieberkühniens : bien différencié / moyennement différencié / peu différencié

Extension tumorale

Tranches de section chirurgicales :

- État de la tranche de section distale : saine / envahie
 - Pour tumeur rectale : marge circonférentielle en mm
-

Autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs

Emboles vasculaires : oui / non

Infiltration péri-nerveuse : oui / non

Évaluation de la régression tumorale (en cas de traitement néo-adjuvant)

Critères permettant de déterminer le pT/pN

Critères relatifs à la tumeur :

- Degré d'infiltration de la paroi colorectale, péri-colorectale, et des organes adjacents
- Présence d'une perforation en zone tumorale
- Présence de dépôts tumoraux dans le méso

Critères relatifs aux ganglions :

Nombre de ganglions envahis / nombre de ganglions examinés

pT/pN²

Notes

- * Le pathologiste ne peut renseigner ces données que si elles lui ont été transmises.
- Un «/» dans le texte équivaut à « ou ».
- ¹ Selon la classification OMS en vigueur. En son absence, la classification utilisée est à préciser.
- ² L'année de la classification UICC utilisée est mentionnée dans le texte à la suite du pTNM.

**ANNEXE 3 : FEUILLE DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES POUR
LES CANCERS DU RECTUM DU CHU DE TOULOUSE**

**TUMEUR DU RECTUM :
DEMANDE D'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE**

NOM :

Service :

Prénom :

Nom du Chirurgien :

Date de naissance :

Date d'intervention :

Type de chirurgie¹ :

Exérèse locale €
Exérèse partielle €
Exérèse totale avec ETM €
Amputation abdomino-périnéale €
Résection élargie monobloc €

Si oui, précisez les organes concernés :

Traitement pré-opératoire :

Pas de traitement pré-opératoire €

Radiothérapie €

Chimiothérapie €

Données chirurgicales :

Marge pariétale distale : cm

Perforation tumorale : oui € non € Brèche peropératoire : oui € non €

Fascia recti² : intact € effraction unique et limitée € effraction large et/ou multiple €

Extension régionale ayant nécessité un élargissement de l'exérèse : oui € non €

Si oui, précisez :

Caractère macroscopique de l'exérèse : complet € incomplet €

Topographie de la tumeur :

Antérieure € Latérale Gauche € Au-dessus réclinaison péritonéale €

Postérieure € Latérale Droite € Au-dessous réclinaison péritonéale €

Localisation : haut rectum (10-15 cm de la MA) € moyen rectum (5-10 cm) € bas rectum (0-5 cm) €

Pour Tumorothèque :

Heure d'exérèse de la pièce :

Autre renseignement :

**EVALUATION DE LA QUALITE DES CRITERES ANATOMOPATHOLOGIQUES
ET DE LA REALISATION DES TESTS MOLECULAIRES CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS DE CANCERS COLORECTAUX**

**Etude observationnelle portant sur 2067 patients pris en charge en
Midi-Pyrénées et Aquitaine en 2010**

RESUME EN FRANÇAIS : L'évaluation de la qualité des comptes rendus (CRAP) de pièces de cancer colorectal (CCR) en population générale a été très peu étudiée, de même que l'implémentation des biomarqueurs moléculaires pourtant indispensables pour une prise en charge optimale.

Objectifs : Evaluation à partir d'une cohorte de 2067 patients pris en charge en 2010 pour un CCR (projet EvaCCoR), de la qualité des CRAP, et de la réalisation des tests moléculaires (KRAS et MSI).

Matériel et Méthodes : 2067 patients étaient inclus dans l'étude. Les critères définis comme indispensables dans un CRAP par la Société Française de Pathologie en 2009 ont été évalués pour les patients opérés uniquement (1593). Ces derniers ont ensuite été corrélés à l'utilisation de comptes rendus standardisés. La réalisation des tests moléculaires a été évaluée sur l'ensemble des patients, les résultats du test KRAS ont été recueillis et corrélés à la prescription d'anticorps anti-EGFR en première ligne dans un délai de 6 mois, chez les patients métastatiques.

Résultats : Les critères tels que le type histologique, le grade de différenciation pour les ADK lieberkhüniens, le nombre de ganglions analysés et envahis, le niveau d'infiltration tumorale de la paroi ou le stade pT étaient présents dans plus de 95 % des CRAP. Les critères suivants : présence d'embolies vasculaires, d'engainements péri-nerveux, de perforation, état des marges pariétales, mesure en mm de la marge circonférentielle pour les tumeurs du rectum, et intégrité du mésorectum présentaient des taux de non-conformité variant de 17% pour les embolies à 88% pour la mesure de la marge circonférentielle. L'utilisation de comptes rendus standardisé améliorerait significativement ces taux de non conformités. Les tests moléculaires étaient réalisés dans seulement 9% des cas pour le test MSI et chez 68% des patients métastatiques pour le test KRAS. Seul 35% de patients métastatiques non mutés KRAS, ont été traités par anti-EGFR en première ligne dans un délai de 6 mois.

Conclusion : La qualité globale des CRAP était satisfaisante, et les taux de non conformités étaient améliorés par la standardisation des CRAP. Toutefois certains items notamment ceux spécifiques au rectum restent insuffisamment renseignés. La réalisation des tests moléculaires en 2010 était insuffisante et mériterait d'être réévaluée aujourd'hui.

TITLE: Evaluation of quality of pathological reports and of practices of molecular tests in colorectal cancer: Results of a large observational cohort of patients diagnosed in 2010.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Anatomie et Cytologie Pathologiques

MOTS-CLÉS : cancer colorectal – qualité – standardisation – critères pronostiques – stade II – marqueurs moléculaires – KRAS –test MSI

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

DIRECTRICE DE THESE : Janick SELVES