

PROTOCOLE D'EXAMEN D'UN POLYPE COLO-RECTAL pTis / pT1 TRAITE PAR EXERESE ENDOSCOPIQUE

Pr Janick SELVES (Toulouse), Pr Benoit TERRIS (Paris), Dr Dominique CAZALS-HATEM (Clichy), Pr Jean-François FLEJOU (Paris).

Document diffusé par la SFP le 20/11/2017

Ce protocole est destiné à aider les pathologistes dans l'examen des pièces de résection endoscopique des cancers colo-rectaux « précoces » développés sur polype (pTis ou pT1).

La prise en charge thérapeutique des patients après résection endoscopique de ces polypes s'appuie en grande partie sur des critères histologiques précis qui permettent d'évaluer le risque de résidu tumoral et de métastase ganglionnaire et de déterminer si la résection endoscopique est suffisante ou si une chirurgie complémentaire est recommandée.

Cet examen doit donc fournir toutes les informations histo-pronostiques nécessaires pour discuter en RCP la prise en charge ultérieure du patient la plus sécurisante.

Ce document est constitué de 3 volets, détaillant:

- Les modalités de prise en charge optimale de la pièce de résection, par l'endoscopiste ou le chirurgien et le pathologiste,
- L'examen histologique, comprenant toutes les données ou items devant figurer dans un « compte-rendu type fiche standardisée » (CRFS), indispensables pour la prise en charge du patient,
- Chaque item de ce CRFS par des notes explicatives.

MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES PIÈCES D'EXERESE ENDOSCOPIQUE D'UN POLYPE COLO-RECTAL

➤ Règles pour l'endoscopiste ou le chirurgien :

- Les pièces de mucosectomie ou de dissection sous-muqueuse doivent être immédiatement étalées, ou épinglées et repérées sur un support (ou étalées à plat dans une cassette entre deux mousses pour les petites résections) dans la salle d'endoscopie, puis fixées. Cette technique permet d'éviter les déformations et les replis et d'obtenir une orientation optimale des prélèvements qui seront ensuite effectués par le pathologiste.
- Pour les polypes pédiculés, l'endoscopiste doit repérer la tranche de section surtout quand le pied est court (par un fil...).
- La pièce doit être transmise au laboratoire avec un compte-rendu endoscopique détaillé (renseignements minimums : site, taille, forme du polype ou de la lésion selon la classification de Paris (polype pédiculé, sessile ou lésion plane surélevée, non surélevée, déprimée, creusante, ulcérée), résection monobloc ou fragmentée, la technique de résection).

La résection monobloc (un seul fragment) facilite l'évaluation des critères histo-pronostiques et c'est la seule qui permet de déterminer si l'exérèse est complète ou non.

➤ Règles pour le pathologiste :

- Pour les pièces de mucosectomie ou de dissection sous-muqueuse, des tranches de section transversales parallèles de 2 à 3 mm d'épaisseur dans le plus grand axe de la pièce sont réalisées. La totalité de la résection est incluse pour l'analyse microscopique avec pas plus de 2 tranches par cassette afin de préserver des orientations optimales. Le pathologiste peut s'aider de l'encrage des berges pour mieux se repérer au microscope.
- Pour les polypes pédiculés, le pathologiste réalise des tranches de section sagittales selon l'axe du pédicule et le polype est inclus en totalité (Figure 1).

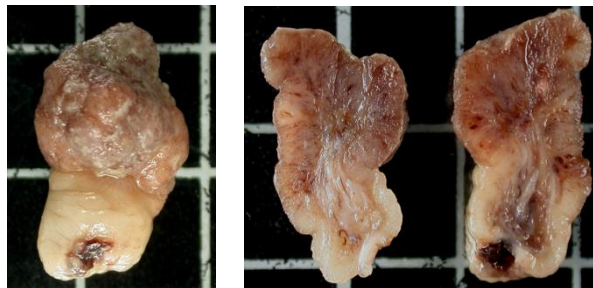


Figure 1 : Section sagittale selon l'axe du pédicule du polype.

La résection endoscopique d'une lésion cancéreuse « précoce » est curative (sans risque de récurrence ou de métastase) si l'ensemble des critères anatomo-pathologiques suivants sont présents :

- Absence d'infiltration des marges
- Faible niveau d'infiltration en profondeur de la sous-muqueuse
- ⊖ Tumeur de bas grade de malignité
- Absence d'embolies vasculaires
- Absence de bourgeonnement tumoral significatif.

En l'absence d'un seul de ces critères, il existe un risque de récurrence qui doit être évalué en RCP avec l'ensemble des données cliniques et endoscopiques, pour guider la conduite thérapeutique.

Les facteurs de risque les plus péjoratifs sont : la résection incomplète d'un cancer infiltrant, un haut grade tumoral, la présence d'embolies vasculaires et un bourgeonnement tumoral significatif.

COMPTE RENDU HISTOLOGIQUE – POLYPE COLO-RECTAL pTis / pT1 TRAITÉ PAR EXERÈSE ENDOSCOPIQUE

Nom du patient (ou étiquette) :

Service :

Prénom :

Nom de l'endoscopiste :

Date de naissance :

Date de coloscopie :

RENSEIGNEMENTS ENDOSCOPIQUES

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

sigmoïde - côlon gauche - côlon transverse - côlon droit - caecum - *Non renseigné*

Aspect : pédiculé - sessile - plan

Classification de Paris¹ : 0-Ip- 0-Is - 0-IIa- 0-IIb- 0-IIc- 0-III- *Non renseigné*

Taille (diamètre maximum) : mm - *Non renseigné*

Type d'exérèse : polypectomie - mucosectomie - dissection sous-muqueuse

Monobloc / 1 seul fragment - fragmentée : nombre de fragments : - *Non renseigné*

HISTOLOGIE

Adénocarcinome pTis (→ passer aux marges)

Adénocarcinome infiltrant la sous-muqueuse pT1 :

Hauteur d'infiltration sous le plan de la musculaire muqueuse : μm

Non évaluable

Largueur d'infiltration dans la sous-muqueuse : μm

Non évaluable

Si le pédicule et le collet sont visibles, préciser le niveau d'infiltration dans l'axe du pédicule²:

Haggitt 1 : limitée à la tête du polype, au-dessus du collet

Haggitt 2 : étendue vers le collet sans le dépasser

Haggitt 3 : étendue sous le collet dans le pédicule

Haggitt 4 : étendue à la sous-muqueuse colique sous l'implantation du pédicule

Grade tumoral³:

Adénocarcinome de bas grade (bien / moyennement différencié)

Adénocarcinome de haut grade (peu différencié, cellules indépendantes, micro-papillaire)

Adénocarcinome mucineux

Carcinome médullaire

Immunophénotype MSS - Immunophénotype MSI - *Immunophénotype non évalué*

Embole / envahissement vasculaire :

Absent

Présent : Lymphatique - Veineux

Non évaluable

Bourgeonnement tumoral (« tumor budding »)⁴:

Absent

Présent : nombre de bourgeons / champ x 20 (0.785 mm²) :

Score 1 (bd 1) (< 5 bourgeons)

Score 2 (bd 2) (5 à 9 bourgeons)

Score 3 (bd 3) (\geq 10 bourgeons)

Non évaluable

Marges d'exérèse :

Profonde :

- Saine, distance de la tumeur : μm
- Envahie par l'adénocarcinome (= 0 μm)
- Non évaluable*

Latérale :

- Saine, distance de la tumeur : μm
- Envahie par l'adénocarcinome (= 0 μm)
- Envahie par l'adénome
- Non évaluable*

CONCLUSION**Nom et signature du pathologiste.****NOTES**

1. Endoscopic Classification Review Group, 2005.
2. Haggitt R. *et al.* 1985.
3. Classification OMS 2010.
4. Lugli A *et al.* 2016.

NOTES EXPLICATIVES - CRFS POLYPE COLO-RECTAL pTis / pT1

Ce CRFS a pour but de lister de façon complète et uniforme les critères universellement reconnus comme histo-pronostiques et recommandés par nos sociétés savantes.

Elle s'applique aux polypes colo-rectaux pTis / pT1 pédiculés ou plans, enlevés à visée curative par polypectomie, mucosectomie ou dissection sous-muqueuse. Elle s'applique mal aux exérèses à la pince à biopsie des petits polypes, qui ne permettent pas toujours d'évaluer correctement tous les critères histologiques.

Lorsque la résection (électrocoagulation excessive, fragmentation de la lésion) ou l'inclusion de la lésion ne sont pas optimales gênant l'interprétation de certains critères, ils ne seront pas évalués et indiqués dans le CRFS comme « non évaluable ».

1- Classification de Paris (Figure 2)

Classification la plus universellement utilisée, elle classe les lésions néoplasiques détectées en endoscopie selon leurs aspects macroscopiques : les lésions polypoïdes -pédiculée ou sessile-dites « en relief » (type Ip ou Is), les lésions planes (type II) et les lésions ulcérées (type III). Les lésions planes peuvent être surélevées (IIa), planes (IIb), ou déprimées (IIc).

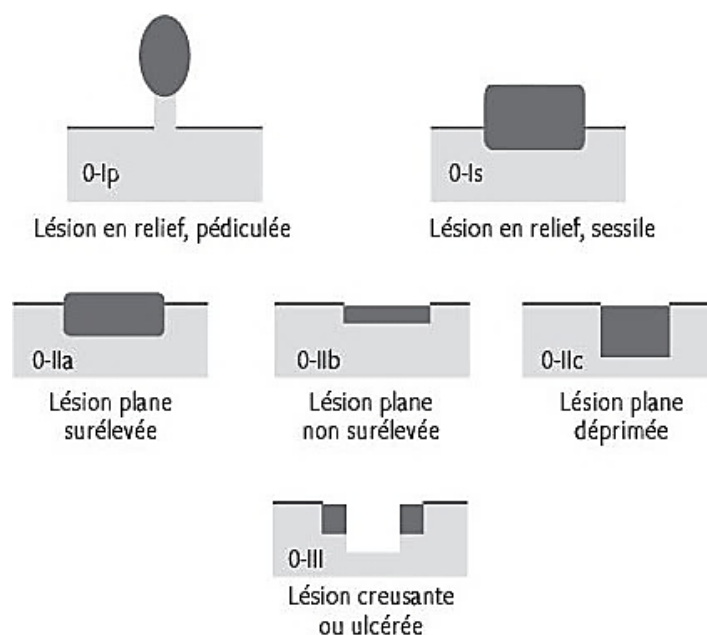


Figure 2 : Classification endoscopique de Paris des lésions néoplasiques superficielles digestives, 2005.

2- Types d'exérèse :

Pour les lésions polypoïdes « en relief », les polypectomies sont réalisées selon différentes techniques : à l'anse froide, à l'anse diathermique, ou avec des pinces diathermiques (pince « chaude »).

Pour les lésions « planes » et/ou étendues, des techniques d'exérèse plus sophistiquées sont utilisées efficacement quand l'aspect endoscopique suggère que l'extension en profondeur reste limitée à la sous-muqueuse (respecte la musculuse) :

- La mucosectomie (« *endoscopic mucosal resection* », EMR) consiste à soulever la muqueuse par une injection de liquide dans la sous-muqueuse et à enlever la lésion à l'aide d'une anse.
- La dissection sous-muqueuse (« *endoscopic submucosal dissection* », ESD) consiste à soulever la muqueuse par une injection de liquide dans la sous-muqueuse, puis à inciser la muqueuse en zone saine à distance de la lésion et à la séparer de la musculature en disséquant la sous-muqueuse profonde à l'aide d'outils spécifiques.

3- Les classifications histologiques :

Ce CRFS ne s'applique pas aux lésions tumorales purement dysplasiques correspondant aux catégories V2, V3, V4.1 de la Classification de Vienne modifiée. Elle s'applique aux lésions néoplasiques de haut grade non invasives (V4.2, V4.3, V4.4) et aux carcinomes invasifs infiltrant la sous-muqueuse (V5) correspondant respectivement aux pTis et pT1 de la classification pTNM (UICC, 2017 – 8^{ème} Edition).

Classification de Vienne modifiée (Dixon MF, 2002) :

Catégorie V1 : pas de néoplasie.

Catégorie V2 : indéfini pour la néoplasie (dysplasie).

Catégorie V3 : néoplasie intra-épithéliale (dysplasie) de bas grade.

Catégorie V4 : néoplasie de haut grade.

4.1 dysplasie de haut grade

4.2 carcinome *in situ* (non invasif)

4.3 suspicion de carcinome intramuqueux

4.4 carcinome intramuqueux

Catégorie V5 : carcinome infiltrant la sous-muqueuse

Classification TNM (UICC 2017- 8^{ème} Edition) :

pTis : Carcinome *in situ*, correspondant dans le côlon et le rectum aux adénocarcinomes intra-muqueux restant confinés à la lamina propria ou au sein de la musculature muqueuse sans extension tumorale dans la sous-muqueuse.

pT1 : Carcinome dépassant la musculature-muqueuse et infiltrant la sous-muqueuse.

4- Mesure des niveaux d'infiltration (Figure 3):

- La hauteur d'infiltration de la sous-muqueuse se mesure à partir de la face profonde de la musculature muqueuse jusqu'au front d'invasion de la tumeur.

On définit 3 seuils d'infiltration de la sous-muqueuse : < 1000 µm le risque de métastase ganglionnaire est quasi nul, entre 1000 et 2000 µm il devient significatif (évalué de 4 à 12 % selon les études), et ≥ 2000 µm il est significativement plus élevé. En conséquence, le seuil retenu pour déterminer une absence de risque ganglionnaire est < 1000 µm.

- La largeur d'infiltration de la sous-muqueuse se mesure par le plus grand axe tumoral en largeur de sa partie invasive dans la sous-muqueuse. Une largeur d'infiltration de la sous-muqueuse > 4000 µm est un critère associé à une augmentation significative du risque ganglionnaire métastatique.

La mesure de ces 2 niveaux d'invasion n'est pas toujours facile, en particulier quand l'échantillon est mal orienté ou fragmenté ou lorsque la musculaire muqueuse n'est plus du tout caractérisable en raison d'une infiltration massive. Dans ce cas, la mesure globale en hauteur du carcinome invasif est à préciser.

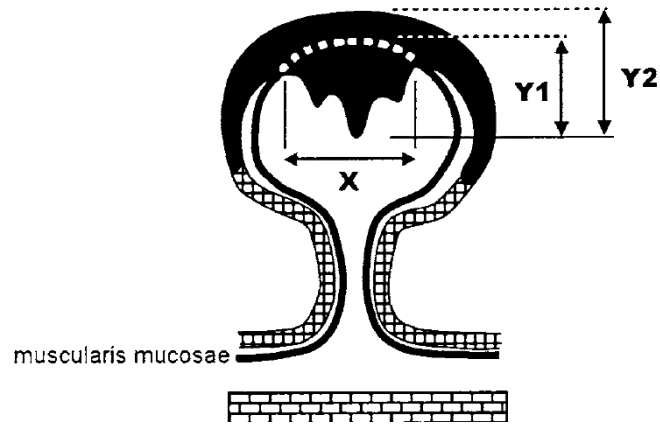


Figure 3 : Mesures quantitatives en μm des niveaux d'infiltration dans la sous-muqueuse (hauteur « Y1 / Y2 » selon la caractérisation de la musculaire muqueuse, largeur « X », adapté de Ueno H *et al.* 2004).

Niveau d'infiltration de Haggitt (Figure 4) :

L'évaluation semi-quantitative de la hauteur d'infiltration selon les niveaux de Haggitt s'applique aux polypes pédiculés si un pédicule et un collet sont bien visibles en histologie.

Le risque de métastase ganglionnaire est quasi nul pour les niveaux d'infiltration 1 et 2 (limitée à la tête du polype ou étendue jusqu'au collet sans le dépasser), et il est significatif pour les niveaux d'infiltration 3 et 4 (étendue sous le collet dans le pédicule ou le pied), évalué respectivement à environ 15 % et 27 %.

Pour le niveau d'infiltration 3, une hauteur d'infiltration du pédicule $< 3000 \mu\text{m}$ mesurée à partir du collet est associée à un faible risque ganglionnaire.

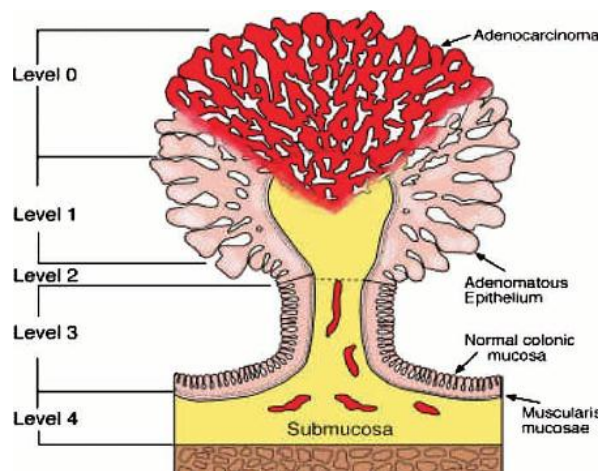


Figure 4 : Niveaux d'infiltration de Haggitt, applicables aux polypes pédiculés, Haggitt RC *et al.*, 1985.

5- Grade histologique (classification OMS 2010):

Le grade basé sur la différenciation s'applique uniquement aux adénocarcinomes coliques « SAI » (de type Lieberkhuinien « *sans autre indication* ») : bas grade tumoral pour les adénocarcinomes SAI bien différenciés (> 95% de formations glandulaires) ou moyennement différenciés (50 à 95 % de formations glandulaires), et haut grade tumoral pour les adénocarcinomes SAI peu différenciés (< 50 % de formations glandulaires).

Les autres types histologiques ont leur propre grade. Le carcinome à cellules indépendantes (> 50 % de cellules indépendantes) et l'adénocarcinome micro-papillaire sont de haut grade. Les carcinomes médullaires et les adénocarcinomes mucineux sont de bas grade s'ils sont de phénotype dMMR ou MSI (avec instabilité microsatellitaire détectable en immunohistochimie) et de haut grade s'ils sont de phénotype pMMR ou MSS (sans instabilité microsatellitaire détectable en immunohistochimie). L'immunophénotypage est donc indispensable pour tous les adénocarcinomes mucineux et les carcinomes indifférenciés ou médullaires.

Les types histologiques à haut risque de récurrence sont les cancers de haut grade tumoral: les adénocarcinomes peu différenciés, à cellules indépendantes, micro-papillaires, et les adénocarcinomes mucineux et médullaires pMMR ou MSS.

6- Emboles vasculaires :

La présence d'embolie vasculaire avéré (lymphatique ou veineux) dans la sous-muqueuse est un critère pronostique majeur, à la fois pour le risque de métastase ganglionnaire mais également pour le risque de rechute à long terme. La réalisation de coupes sériées, la coloration de l'orcéine et parfois l'immunohistochimie à l'aide de marqueurs vasculaires peuvent être utiles à leur détection ou leur confirmation.

7- Bourgeonnement tumoral :

- Le bourgeonnement tumoral (« tumor budding ») correspond à une infiltration tumorale sur le front d'invasion sous la forme de cellules cancéreuses isolées ou de petits amas de cellules (bourgeon de < 5 cellules cohésives au maximum). C'est un facteur de risque indépendant de métastase ganglionnaire. Le bourgeonnement doit être distingué de certains sous-types histologiques (cellules indépendantes) et des fragmentations de glandes tumorales par une inflammation aiguë.
- Il s'évalue selon les recommandations de l'ITBCC (International Tumor Budding Consensus Conference – Lugli A *et al*, 2016), sur la coloration de routine HE, en comptant sur le front d'invasion le nombre de bourgeons tumoraux dans un seul champ où ils sont les plus nombreux (méthode du « hot spot »), au grossissement « X 20 » correspondant à une surface de 0,785 mm² (coefficient de correction adapté à son microscope, Tableau 1). L'immunohistochimie (anti-cytokératine) n'est pas à l'heure actuelle recommandée ; elle peut aider à repérer les bourgeons dans les cas difficiles mais le comptage doit se faire sur HE.
- Il est aussi recommandé d'exprimer ce compte selon trois scores, seuls les scores 2 et 3 sont associés à un risque significatif de métastase ganglionnaire :

Score 1 (ou bd1) : < 5 bourgeons / champ « X 20 »

Score 2 (ou bd 2) : 5 à 9 bourgeons / champ « X 20 »

Score 3 (ou bd 3) : ≥ 10 bourgeons / champ « X 20 »

Objectif « X 20 »		
Diamètre (mm) Oculaire	Aire de l'échantillon (mm ²)	Facteur de normalisation
18	0.636	0.810
19	0.709	0.903
20	0.785	1.000
21	0.866	1.103
22	0.950	1.210
23	1.039	1.323
24	1.131	1.440
25	1.227	1.563
26	1.327	1.690

Tableau 1 : aide à la conversion pour ajuster et standardiser le compte des bourgeons tumoraux dans un champ de 0,785 mm² en fonction des objectifs (nombre de bourgeons vus à l'objectif « X20 » = nombre de bourgeons / facteur de normalisation).

8- Marges d'exérèse

Les marges (profonde et latérales) se mesurent en µm ou mm.

- La marge d'exérèse profonde est définie par la mesure entre le front d'invasion le plus profond et la tranche d'exérèse.

La société française d'endoscopie (SFED) et la majorité des sociétés savantes européennes et américaines recommandent une marge de tissu sain ≥ 1 mm (1000 µm, en incluant la zone d'électrocoagulation) pour définir l' « exérèse complète » d'un cancer (R0). Il est important de mentionner clairement si la tranche de section profonde est atteinte par les cellules tumorales (R1 = 0 mm de marge), ou si la marge de tissu sain est comprise entre 0 et 1 mm, et de préciser alors sa mesure exacte en µm. Une exérèse incomplète en profondeur est une indication de chirurgie complémentaire car elle a un impact sur le risque de récurrence sur reliquat tumoral et de métastase ganglionnaire. Compte-tenu de l'impact thérapeutique, une marge de tissu sain comprise entre 0 et 1 mm doit être discutée au cas par cas en RCP.

- Les marges d'exérèse latérales ont aussi un impact sur le risque de récurrence de la maladie (adénomateuse ou cancéreuse). Mais elles sont le plus souvent accessibles à un traitement complémentaire local endoscopique. Il faut évaluer les marges latérales par rapport à un reliquat d'adénome (présent /absent) ou de carcinome (en mesurant la marge de tissu sain en µm).

CONCLUSION

Le pathologiste doit rédiger une conclusion faisant apparaître clairement : le type, la taille, le site du polype, le pT et les 5 critères histo-pronostiques.

Chaque critère péjoratif présenté par la lésion doit être détaillé avec les mesures correspondantes (niveaux élevés d'infiltration de la sous-muqueuse, haut grade tumoral (\pm phénotype MSS/MSI), embole vasculaire, bourgeonnement tumoral significatif, marge d'exérèse tumorale) ; sinon, il convient de préciser pourquoi certains critères n'ont pas pu être évalués.

CODES ADICAP

Les codes suivant sont préconisés pour faciliter les requêtes dans le cadre du dépistage national du cancer colo-rectal.

BH DC/R A5A0 (= pTis)

BH DC/R A6A0 (= pT1)

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

- Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002, 51: 130-131.
- Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris Classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy* 2005; 37:570–8.
- Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE et al. Prognosis factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89: 32-36.
- Wang LM, Guy R, Fryer E, et al. The Ueno method for substaging pT1 colorectal adenocarcinoma by depth and width measurement: an interobserver study. *Colorectal Disease* 2015; 17: 674-681.
- Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127:385-394.
- Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the international Tumor Budding Consensus Conference (ITBCCC) 2016. *Modern Pathology* 2017: 1-13.
- Dessain A, Snauwaert C, Baldin P, et al. Endoscopic submucosal dissection specimens in early colorectal cancer: lateral margins, macroscopic techniques, and possible pitfalls. *Virchows Archiv* 2017 ; 470 :165-174.
- Brown IS, Bettington ML, Bettington A, et al. Adverse histological features in malignant colorectal polyps: a contemporary series of 239 cases. *J Clin Pathol* 2016; 69: 292-299.
- Selves J. Modalités de prise en charge d'une résection endoscopique et critères anatomopathologiques d'une résection curative. *Acta Endosc.* 2017 ; 47:154-158
- Barret M, Terris B, Chaussade S. Recommandations concernant les cancers superficiels du tube digestif. Partie 1 : règles générales de la prise en charge des cancers superficiels du tube digestif. *Acta Endosc.* 2017, DOI 10.1007/s10190-017-0595-4