



HAL
open science

Invasions veineuses dans l'adénocarcinome colique : intérêt d'une coloration des fibres élastiques

Christophe Attencourt

► **To cite this version:**

Christophe Attencourt. Invasions veineuses dans l'adénocarcinome colique : intérêt d'une coloration des fibres élastiques. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01277863

HAL Id: dumas-01277863

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01277863v1>

Submitted on 23 Feb 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2015

n°2015 - 42

**INVASIONS VEINEUSES DANS L'ADENOCARCINOME COLIQUE :
INTERET D'UNE COLORATION DES FIBRES ELASTIQUES**

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 mai 2015

Par

Christophe ATTENCOURT

Membres du Jury :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jean-Marc REGIMBEAU
Monsieur le Professeur Henri COPIN
Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

A mon Maître et Président du Jury

Monsieur Le Professeur Henri SEVESTRE,

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de médecine d'Amiens

Chef du Service d'Anatomie et cytologie pathologiques du CHU Amiens-Picardie

Adjoint au chef de l'Oncopôle

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Après votre accueil très chaleureux, vous avez su mettre en avant mes qualités et me partager votre confiance.

Je vous suis profondément reconnaissant de m'avoir permis de réaliser ce travail.

Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre écoute, et votre soutien permanent, notamment dans les moments difficiles.

Votre justesse, votre savoir et votre sagesse sont une source d'inspiration.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Jean-Marc REGIMBEAU,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Chirurgie viscérale)

Responsable du service de chirurgie digestive et métabolique du CHU Amiens-Picardie

Pôle « Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie »

(D.R.I.M.E)

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Henri COPIN,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Cytologie et Histologie)

1er assesseur et Assesseur du 1er cycle

Chef du service de Médecine et Biologie de la Reproduction et de la Cytogénétique

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Je vous remercie pour votre enseignement au cours de mes deux premières années de médecine.

Veillez trouver ici l'expression de mon sincère respect.

A mon Maître et Directeur de Thèse,

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU Amiens-Picardie

J'ai découvert et choisi l'anatomie pathologique grâce à toi.

Tu m'as fait l'honneur de me proposer ce sujet et de diriger cette thèse.

Ta simplicité et ta sincérité suscitent l'admiration.

J'espère continuer à apprendre à tes côtés au cours de ma carrière.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Oncologie médicale)

Responsable du service d'Oncologie médicale du CHU Amiens-Picardie

Oncopôle

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre intérêt pour ce travail.

Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma profonde estime.

Mes Maîtres d'Internat,

Madame le **Docteur Carole CORDONNIER** et **Monsieur le Docteur Jean-Fortuné IKOLI**,

Je suis fier d'apprendre chaque jour à vos côtés. Vous êtes toujours disponible pour me transmettre votre expérience et je vous en suis très reconnaissant.

Madame le Docteur Sophie CARTON,

Votre bon sens et votre persévérance sont un exemple pour moi. Je vous suis très reconnaissant de m'avoir transmis votre passion pour la pathologie.

Mesdames les Docteurs Daniela DUMITRA et **Laure ANDRE-LEDUN**, **Monsieur Le Docteur Franck LOISEAUX**, et tout le service d'anatomie pathologique de Saint-Quentin,

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux, votre enseignement et votre patience qui m'ont permis de débiter avec de solides bases.

Madame le Docteur Céline BERTOCCHI, **Messieurs les Docteurs Thomas PETIT**, **Philippe CAMPARO**, **Pascal RICHARD**, **Francis NAGORNIEWICZ**, et tout le service du Centre de Pathologie Amiens-Picardie,

Je vous remercie pour votre accueil, votre sourire et votre humour au quotidien. Ce semestre passé en votre compagnie a été très enrichissant tant sur le plan professionnel que personnel.

Je remercie particulièrement **les technicien(ne)s et les secrétaires du service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques du CHU Amiens-Picardie**, ainsi que **Dominique** et **Valérie**, pour avoir consacré tant d'heures à ce travail.

Enfin, je tiens à remercier **Monsieur le Docteur Pierre-Henri FONCELLE** pour sa disponibilité et son aide.

Je dédie cette thèse,

A Audrey :

Je t'ai infligé beaucoup d'épreuves depuis le début de mes études. Tu t'es souvent sentie au second plan. Et pourtant, tu es la raison de notre bonheur. Je t'aime.

A mes parents :

Maman, Papa, je ne serais jamais arrivé là sans vous. Cette réussite est avant tout la vôtre. J'espère que l'éducation de mes enfants sera à la hauteur de celle que vous nous avez transmise, Corine et moi. Je vous aime.

A ma sœur, Corine et mon beau-frère, Philippe :

Je vous envie pour la famille que vous avez construite. Je suis fier d'être le parrain de Lisa et Lola : elles méritent tout notre amour. Vous avez souvent fait des concessions pour que l'on se retrouve en famille, et je vous en remercie profondément, car c'est un bonheur d'être à vos côtés.

A ma belle-famille, Brigitte, Didier, Aurore, Rémy, Marine et Antoine :

Vous êtes une bouffée d'oxygène pour moi. Vous avez connu nos longues périodes de révision, à Audrey et moi, et avez su les rendre plus agréable. Nous partageons de très bons moments ensemble, surtout grâce à votre humour (parfois involontaire !). Gardez cette simplicité.

A mes oncles et tante partis trop tôt :

Je vous dédis cette thèse. Je regrette de ne pas vous avoir dit, moi aussi, que j'étais fier de vous. A mes tantes, Martine et Christiane : vous me manquez, je pense très souvent à vous.

A mes cousins, Céline et Damien,

« Les cousins sont souvent les premiers amis de notre vie. Ils partagent nos souvenirs d'enfance, nos fous rires, nos bêtises ». Nous nous voyons trop peu, mais je pense très souvent à vous. Je ne suis pas étonné de vous voir devenir de si bons parents.

A Florian, mon ami,

L'amitié se crée souvent dans les moments difficiles, et elle en sort d'autant plus forte. Grâce à notre saine concurrence, pendant toutes ces années, nous avons su tirer le meilleur de nous-mêmes. Je t'en remercie. Nous avons aussi partagé des soirées inoubliables, mais les meilleures sont à venir. Aujourd'hui, j'admire l'homme et le brillant médecin que tu es devenu. Je serai fier d'être le témoin de ton mariage.

A Romaric, Maron, Yoann, Marion, Guillaume, Victoria, Aurélie, Edouard, Francis, Sophie, Joséphine,

Les instants en votre compagnie sont un réel bonheur. J'espère que nous continuerons à partager chaque étape de notre vie.

A Adélaïde, Agathe, Pauline, Clémence, Isa, Pascaline, Adèle, et leur moitié

Je garde d'agréables souvenirs de nos années d'étude, de nos soirées, et de nos vacances passées ensemble. La fouf team est devenue un groupe de femmes formidables.

A Hugo, Xav et Pif,

Les années passent et nous nous éloignons progressivement. Mais je garde de bons souvenirs et je savoure chaque retrouvaille.

A mes co-internes Nathalie, Nazim, Marie, Alexandrine, Wajd, Joanna, Alexandra, Lewis, Soufiane, Guillaume, sans oublier **Malika, Max, Marie-Laure** et les ophtalmos **Sibel, Claire, Ghita, Moussa, Alan, Damya,**

J'ai appris que le bonheur au travail dépend beaucoup des personnes que nous rencontrons. Je suis heureux dans ma profession en grande partie grâce à vous.

Au Coach Pirès,

J'ai appris grâce au football beaucoup de vertus qui me servent énormément dans la vie personnelle et professionnelle. Vous y avez largement contribué et je ne vous en remercierai jamais assez.

A Tof, Saïd, et Amine de l'USCP,

Le football est ma passion, il m'aide à m'évader. Pendant mon internat, j'ai partagé beaucoup de moments de joie en votre compagnie, et je vous remercie.

Un petit message pour Lucien et Côme,

Je vous remercie pour votre précieuse aide dans la réalisation de ce travail. Vous êtes particulièrement assidus et motivés. Gardez cet état d'esprit tout au long de vos études et de votre carrière.

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES :

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

HPS : Hématéine Phloxine Safran

H&E : Hematoxylin and Eosin

IV : Invasion Veineuse

IVIM : Invasion Veineuse Intra Murale

IVEP : Invasion Veineuse Extra Pariétale

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de Confiance à 95%

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

NS : Non Significatif

AEG : Altération de l'Etat Général

TABLE DES MATIERES :

I.	INTRODUCTION	12
II.	MATERIEL ET METHODES	14
	a) Critères d'inclusion et de non-inclusion.....	14
	b) Recherche des cas.....	14
	c) Recherche des données cliniques des patients.....	14
	d) Relecture anatomo-pathologique.....	14
	e) Réalisation d'une coloration histochimique des fibres élastiques.....	15
	f) Données entrées dans le tableau Excel.....	15
	g) Etude statistique.....	16
III.	RESULTATS	18
	a) Caractéristiques épidémiologiques des patients de notre série.....	17
	b) Caractéristiques des tumeurs coliques.....	17
	c) Evolution des patients.....	21
	d) Invasions veineuses.....	23
	i) Relecture des lames initiales colorées à l'HPS.....	23
	ii) Coloration des fibres élastiques.....	25
	iii) Corrélation des invasions veineuses au pronostic.....	31
IV.	DISCUSSION	36
V.	CONCLUSION	46
VI.	REFERENCES	47
VII.	ANNEXES	51

I - Introduction

Le cancer colorectal est actuellement le 3^{ème} cancer le plus fréquent en France, avec 42 152 nouveaux cas en 2012. Le cancer colorectal a été responsable de 17722 décès en 2012, deuxième cancer à l'origine du plus grand nombre de décès, après le cancer du poumon [1].

Il constitue donc un véritable problème de santé publique.

Le traitement des cancers du côlon repose sur la chirurgie associée à une chimiothérapie notamment pour les stades III. Le pronostic de l'adénocarcinome du côlon et la prescription d'un éventuel traitement adjuvant sont associés aux résultats de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire [2].

Les facteurs histopronostiques reconnus comme les plus importants dans le cancer du côlon sont : le degré d'infiltration tumorale au sein de la paroi colique, la présence de métastases ganglionnaires ou viscérales (trois critères regroupés dans la classification pTNM) [3], ainsi que le degré de différenciation tumorale [3-5] et la présence d'invasions veineuses [6-9].

La présence d'invasions veineuses serait associée à une plus grande agressivité des tumeurs et à un risque accru de développer des métastases viscérales, notamment hépatiques et pulmonaires. Dans les cancers du côlon de stade II, sans métastase ganglionnaire, la présence d'invasions veineuses est ainsi un des facteurs pouvant amener l'oncologue à proposer une chimiothérapie adjuvante [10]

L'incidence de la description des invasions veineuses dans le cancer du côlon varie grandement en fonction des séries. Elles sont en effet signalées dans 9 à 90% des comptes rendus anatomo-pathologiques de cancers colorectaux [11]. Ces variations témoignent du soin avec lequel les pathologistes les recherchent, probablement du nombre de prélèvements réalisés sur la tumeur, et de la réalisation ou non d'une coloration spéciale des fibres élastiques permettant peut-être de les identifier plus facilement.

La plupart des auteurs utilisent les critères histologiques définis par Talbot *et al.* [6] pour le diagnostic d'invasion veineuse : « *présence d'un nodule tumoral arrondi au sein d'un espace délimité par un endothélium, circonscrit par une paroi de muscle lisse, ou renfermant des globules rouges* ». Kojima *et al.* ont établi, en 2013, un consensus sur le diagnostic d'invasion veineuse, en utilisant la méthode « Delphi », afin d'améliorer la reproductibilité. La présence d'une membrane élastique (colorée par une coloration spéciale des fibres élastiques) recouvrant plus de la moitié de la circonférence d'un amas tumoral isolé (« *cluster* »), même en l'absence d'artère, de structure vasculaire d'accompagnement ou d'espace délimité par un endothélium est associée à une meilleure reproductibilité du diagnostic d'invasion veineuse [12].

Différentes études publiées ces dernières années soulignent en effet l'intérêt de la réalisation systématique d'une coloration des fibres élastiques (coloration de Movat, Elastic van Gieson ou orcéine) pour augmenter le taux de détection des invasions veineuses. Ces colorations spéciales révèlent en effet plus facilement la présence de fibres élastiques au sein de la média veineuse, et qui, lorsqu'elles circonscrivent des amas tumoraux, confirment ainsi le diagnostic microscopique d'invasion veineuse, souvent difficiles à observer par le pathologiste sur la coloration standard à l'hématéine éosine [7, 11].

Certains auteurs militent donc pour la réalisation systématique de colorations spéciales des fibres élastiques sur tous les prélèvements de cancers coliques, afin d'augmenter le taux de détection des invasions veineuses par les pathologistes [7, 11].

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons donc coloré systématiquement à l'aide d'une coloration spéciale des fibres élastiques (Elastic Stain) toutes les préparations histologiques issues des blocs tumoraux d'une série rétrospective d'adénocarcinomes coliques, à la recherche d'invasions veineuses.

Les buts étaient d'évaluer :

- si la présence ou l'absence des invasions veineuses était rapportée ou non par les pathologistes ayant examiné initialement les pièces de colectomie,
- si la coloration spéciale des fibres élastiques permettait effectivement de détecter plus facilement et avec une plus grande fréquence les invasions veineuses des cancers coliques sur les pièces de colectomie,
- si les invasions veineuses détectées par la coloration spéciale des fibres élastiques avaient effectivement une valeur pronostique indépendante, en corrélant leur présence ou leur absence, ainsi que leur nombre et leur localisation, à l'évolution de la maladie et au devenir des patients,
- s'il était effectivement indispensable pour les pathologistes d'effectuer systématiquement une coloration spéciale des fibres élastiques sur tous les blocs tumoraux de cancers du côlon pour augmenter leurs performances diagnostiques de détection des invasions veineuses.

II - MATERIEL ET METHODES

Cette étude de recherche non interventionnelle a reçu l'approbation du Comité de Protection des Personnes.

a. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Cette étude rétrospective portait sur tous les patients opérés d'un adénocarcinome du côlon entre 2004 et 2007, au CHU Amiens-Picardie. L'objectif était d'avoir un recul suffisant pour évaluer correctement l'évolution de la maladie chez tous les patients.

b. Recherche des cas

La recherche des cas s'est effectuée dans les archives du service d'anatomie pathologique du CHU Amiens-Picardie. Cette dernière était effectuée à partir du système informatique du service d'anatomie pathologique du CHU Amiens-Picardie (logiciel Diamic), par le code DCA7A% (adénocarcinome du côlon) associé au libellé « O » (pour « pièce opératoire »), et à la fourchette d'enregistrement « du 01/01/2004 au 31/12/2007 ».

c. Recherche des données cliniques des patients

Les informations cliniques concernant le traitement reçu par le patient, et l'évolution de la maladie étaient obtenues par consultation du système informatique de gestion des données-patients du CHU Amiens-Picardie. Les dossiers des patients opérés au CHU Amiens-Picardie, et suivis au Centre Hospitalier de Péronne ont été ressortis des archives afin d'y recueillir les données nécessaires.

En l'absence d'information ou en cas d'information incomplète, nous avons consulté le Registre des cancers.

Chaque patient était anonymisé, référencé par le numéro d'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire de colectomie.

d. Relecture anatomo-pathologique

Le compte-rendu anatomo-pathologique de la pièce de colectomie, prélevées entre 2004 et 2007 par différents pathologistes du service, a été relu. La présence ou l'absence d'invasion veineuse décrite dans le compte-rendu était évaluée.

Les lames réalisées lors de l'examen initial de la pièce de colectomie ont été ressorties des archives du service d'anatomie pathologique.

Une nouvelle lecture des lames comportant la tumeur a été réalisée au microscope à double tête, par deux pathologistes (Professeur Chatelain et moi-même), pour apprécier la présence ou l'absence d'invasion veineuse sur la coloration standard à l'hématéine-phloxine-safran. La présence d'invasion veineuse était diagnostiquée selon la définition de Talbot *et al* [6].

e. Réalisation d'une coloration histochimique des fibres élastiques

Pour chaque pièce, chaque bloc d'inclusion en paraffine comportant les fragments tissulaires tumoraux a été ressorti des archives et recoupé au microtome. Pour chaque bloc, une coupe de 4µm d'épaisseur a été déposée sur une lame de verre et colorée à l'Elastic Stain (Roche–Ventana®). La coloration était réalisée à l'aide d'un automate *BenchMark Special Stains* (Ventana®). Le kit de coloration contenait 4 flacons de réactifs : un flacon de réactif *Oxidizer* (1% de permanganate de potassium), un flacon de réactif *Decolorizer* (1% d'acide oxalique), un flacon de réactif *Elastic Tissue Stain* (66,5% d'éthanol absolu, 1% d'acide chlorhydrique et 0,8% de résorcine-fuchsine) et un flacon de réactif *Elastic Clarifier* (50% d'alcool absolu). La solution *Van Gieson's Solution* n'a pas été appliquée (contre-coloration facultative). Les lames ont été examinées au microscope optique double tête pour rechercher la présence ou non d'invasion veineuse par deux pathologistes (Professeur Chatelain et moi-même). Nous retenions le diagnostic d'invasion veineuse lorsqu'un amas tumoral était délimité par un anneau circonférentiel de fibres élastiques.

f. Données entrées dans le tableau Excel :

Chaque patient était anonymisé par le numéro d'enregistrement de la pièce de colectomie dans le service d'anatomie pathologique du CHU Amiens-Picardie.

Ont été entrés dans le tableau Excel :

- *Pour les données épidémiologiques* : le sexe et l'âge du patient
- *Pour les données cliniques* : la date d'enregistrement de la pièce opératoire, le traitement reçu par le patient, l'évolution de la maladie (avec la survenue éventuelle de récidives et de métastases viscérales), la date de décès du patient et le motif ou la date des dernières nouvelles le cas échéant. Le bilan d'extension était réalisé grâce à un examen clinique, une imagerie thoracique et abdominale. Un bilan lésionnel peropératoire était systématiquement effectué.
- *Pour les données anatomo-pathologiques* : la présence ou l'absence d'invasion veineuse dans le compte-rendu, la présence ou l'absence d'invasion veineuse détectée lors de la relecture de lames colorées à l'HPS, leur nombre et leur localisation (au sein de la paroi colique ou dans la sous-séreuse), la présence ou l'absence d'invasion veineuse détectée sur la coloration spéciale des fibres

élastiques, leur nombre et leur localisation (au sein de la paroi colique ou dans la sous-séreuse), la présence ou l'absence d'invasion veineuse détectée en HPS et/ou en coloration spéciale.

Les cas discordants pour la présence ou l'absence d'invasion veineuse, leur nombre et leur localisation, entre les résultats obtenus à la relecture sur les lames colorées à l'HPS et à la coloration spéciale des fibres élastiques, ont été relus au microscope double tête par le Professeur Chatelain et moi-même (la raison de la discordance a été évaluée).

g. Etude statistique :

Les données descriptives épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques ont été analysées selon la procédure FREQ pour les variables qualitatives, et selon la procédure MEANS pour les variables quantitatives.

Elles ont ensuite été corrélées à la survie globale.

L'évènement d'intérêt était le décès.

Pour chaque patient, le délai a été calculé de la façon suivante :

- Date de décès – date d'enregistrement de la pièce opératoire, s'il y a eu décès.
- Date de dernières nouvelles – date d'enregistrement de la pièce opératoire, s'il n'y a pas eu de décès.

Elles ont fait l'objet d'une étude statistique en analyse univariée et multivariée selon un modèle de Cox.

Le seuil de significativité pour les modèles univariés était fixé à 10%, et à 5% pour le modèle multivarié.

III - RESULTATS

Deux cents trente-et-un cas d'adénocarcinomes du côlon ont été opérés au CHU Amiens-Picardie entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2007. Le tableau 1 résume les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients et de leur(s) tumeur(s).

a. Caractéristiques épidémiologiques des patients de notre série

Sexe et âge des patients : L'étude portait sur 125 hommes (54%) et 106 femmes (46%) (sex ratio : 1,18/1), âgés de 31 à 94 ans (médiane : 75 ans, moyenne : 73 ans, écart-type : 12 ans).

Manifestations cliniques : La tumeur était révélée le plus souvent par un tableau d'occlusion (n=56, 24%), des rectorragies (n=44, 19%), ou une anémie (n=26, 11%). Les autres circonstances de découvertes sont détaillées dans le tableau 1.

Bilan d'extension : Cent-cinquante-huit patients (68%) ne présentaient pas de métastase viscérale au moment de l'intervention. Cinquante-cinq (24%) malades présentaient des métastases à la date d'intervention. Pour 18 patients (8%), le statut métastatique au moment de l'intervention n'était pas précisé (« Mx »).

Quatorze patients étaient opérés à un stade I (6%), 76 à un stade II (33%), 68 à un stade III (29%), et 55 à un stade IV (24%).

b. Caractéristiques des tumeurs coliques

Localisation : La tumeur était localisée au côlon droit dans 79 cas (34%), et au niveau du côlon gauche dans 143 cas (62%).

Sept patients (3%) présentaient des cancers multiples : 1 patient avec double localisation colique droite, 1 patient avec double localisation colique gauche, et 5 patients avec une localisation tumorale à droite et une à gauche.

Pour deux patients le siège de la tumeur n'était pas précisé (1%).

Taille des tumeurs : Le diamètre maximal des tumeurs variait entre 1 et 13 cm, la taille moyenne étant de 5 cm ($\pm 2,3$ cm).

Type histologique des tumeurs : La répartition des types histologiques était la suivante : 203 adénocarcinomes tubuleux lieberkühniens (88%), 11 adénocarcinomes mucineux (5%), 10 adénocarcinomes de type médullaire (4%), 6 adénocarcinomes de type festonné (3%), et 1 adénocarcinome à cellules indépendantes (<1%).

Différenciation tumorale : La différenciation tumorale était appréciée selon les recommandations de l'OMS (annexe 1) : 140 tumeurs étaient bien différenciées (61%), 72 moyennement différenciées (31%), et 19 peu différenciées (8%).

Extensions tumorales endolymphatiques : Des extensions tumorales endolymphatiques étaient décrites comme présentes dans 37% des comptes rendus (n=85) et comme absentes dans 10% des comptes rendus (n=23).

Dans 123 cas, la présence ou l'absence d'invasion lymphatique n'était pas précisée (53%).

Engainements tumoraux péri-nerveux : Des engainements tumoraux périnerveux étaient décrits comme présents dans 43 comptes rendus (19%), et comme absents dans 46 comptes rendus (20%). Ils n'étaient pas précisés dans 142 comptes rendus (61%).

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients et de leur(s) tumeur(s) dans notre série

Série de cancers coliques	Résultats
Hommes	125 (54%)
Femmes	106 (46%)
Age (en années)	73 (31 à 94 ans)
Circonstances de découverte	
Dépistage	5 (2%)
Rectorragies	44 (19%)
Anémie	26 (11%)
Douleurs abdominales	15 (6%)
Diarrhée	4 (2%)
Constipation	3 (1%)
Troubles du transit	3 (1%)
Masse	2 (1%)
Endocardite	3 (1%)
AEG	6 (3%)
Bilan de métastases	4 (2%)
Occlusion	56 (24%)
Péritonite	11 (5%)
Autres	13 (6%)
NC	36 (16%)
Localisation	
Côlon droit	79 (34%)
Côlon gauche	143 (62%)
Cancers multiples	7 (3%)
NC	2 (1%)
Statut métastatique à l'intervention	
M+	55 (24%)
M-	158 (68%)
NC	18 (8%)
Taille tumorale (moyenne en cm)	5

Série de cancers coliques	Résultats
Type histologique	
Tubuleux lieberkühnien	203 (88%)
Mucineux	11 (5%)
Médullaire	10 (4%)
Tubuleux type festonné	6 (3%)
A cellules indépendantes	1 (<1%)
Différenciation tumorale	
Bien différenciée	140 (61%)
Moyennement différenciée	72 (31%)
Peu différenciée	19 (8%)
Invasions lymphatiques	
Présence	85 (37%)
Absence	23 (10%)
NC	123 (53%)
Engainements périnerveux	
Présence	43 (19%)
Absence	46 (20%)
NC	142 (61%)
Stade pTNM (Annexe ...)	
I	14 (6%)
II	76 (33%)
IIA	58
IIB	8
IIC	10
III	68 (29%)
IIIA	7
IIIB	47
IIIC	14
IV	55 (24%)
IVA	44
IVB	11
Non évaluables (« Mx »)	18 (8%)

NC : Non Connu ; M+ : présence de métastases viscérales à la date d'intervention ;

M- : Absence de métastase viscérale à la date d'intervention

c. Evolution des patients :

La durée moyenne de suivi était de 1142 jours (écart-type de 1130 jours, médiane de 748 jours).

Traitement des patients : Quarante-quatre patients ont reçu un traitement adjuvant à visée curative (37%), le plus souvent une association Acide folinique – 5FU – Oxaliplatine (protocole Folfox 4).

Quarante-et-un patients n'ont bénéficié que d'une simple surveillance (35%), basée sur l'examen clinique, l'étude du taux sanguin d'ACE, et une imagerie thoracique et abdominale (Scanner thoraco-abdominal ou association radiographie de thorax – échographie hépatique).

Dix patients ont reçu un traitement à visée palliative (4%).

Pour 10 patients (4%), le suivi n'était pas documenté.

Récidives : Soixante-dix-sept patients ont présenté une récurrence de la maladie (33%) : un patient une récurrence locale isolée (<1%), 65 patients des récurrences à distance sans récurrence locale (28%), et 11 patients des récurrences locales et à distance (5%).

Décès : Cent-soixante-quatorze patients sont décédés (75%) au cours du suivi.

Motif des décès :

- Quarante-six de ces patients (26%) sont décédés précocément, dans un délai de 30 jours après l'intervention, en rapport avec des complications post-opératoires,
- 59 patients (34%) sont décédés d'une cause en lien direct avec le cancer,
- 38 malades (22%) sont décédés d'une cause différente du cancer (13 maladies cardiovasculaires, 10 septicémies, 8 détresses respiratoires, 3 malades décédant d'un autre cancer, 3 d'une insuffisance rénale ou hépatique terminale, et un malade décédant d'un choc hémorragique).

Le motif du décès n'était pas connu chez 31 patients (18%).

Les caractéristiques évolutives des patients sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques évolutives des patients.

Traitement adjuvant	Nombre de patients (%)
A visée curative	84 (37%)
A visée palliative	10 (4%)
Surveillance	81 (35%)
Pas de traitement car décès post-opératoire	46 (20%)
NC	10 (4%)
Récidives	
Locale	1 (<1% %)
A distance	65 (28%)
Locale et à distance	11 (5%)
Absence de récurrence	70 (30%)
Non évaluable car décès post-opératoire	38 (16%)
NC	46 (20%)
Décès	174 (75%)
Post-opératoires	46 (26%)
Cancer	59 (34%)
Autre motif	38 (22%)
Cause inconnue	31 (18%)

NC : Non Connue

d. Invasions veineuses

Invasions veineuses dans les comptes rendus anatomo-pathologiques : Dans le compte-rendu anatomo-pathologique, des invasions veineuses étaient décrites comme présentes dans 22% de cas (n=51), décrites comme absentes dans 45% des cas (n=103), et non décrites dans 33% des cas (n=77).

i. Relecture des lames initiales colorées à l'HPS (tableau 3)

Les 1637 lames colorées à l'HPS ont été relues (de 1 à 23 lames par cas, moyenne : 6 lames par cas).

Diagnostic d'invasions veineuses : Des invasions veineuses étaient détectées par la relecture des lames colorées à l'HPS dans 93 cas (40%).

La relecture a permis de retrouver dans 42 cas (18% des comptes rendus), des invasions veineuses non décrites (n=21) dans le compte-rendu anatomo-pathologique ou alors considérées comme absentes (n=21, soit 20% des comptes rendus dans lesquels les invasions veineuses étaient décrites comme absentes)

Dans tous les cas où la présence d'invasions veineuses était signalée dans le compte-rendu, la relecture a confirmé ce diagnostic (n=51).

Nombre d'invasions veineuses par cas et par lames : Le nombre d'invasions veineuses détectées allait de 1 à 8 invasions veineuses par cas (moyenne : 2).

Ces invasions veineuses étaient présentes sur 1,7 lame par cas en moyenne (de 1 à 5 lames par cas).

Elles étaient détectées dès la première lame dans 25 cas (27%), la seconde dans 21 cas (23%), la 3^{ème} dans 15 cas (16%), la 4^{ème} dans 11 cas (12%), la 5^{ème} dans 7 cas (8%), la 6^{ème} dans 5 cas (5%), la 7^{ème} dans 4 cas (4%), et la 8^{ème}, 9^{ème}, 11^{ème}, 12^{ème}, et 14^{ème} dans 1 cas respectivement (1% respectivement).

Près de 90% des invasions veineuses (91%) étaient détectées par la relecture des 6 premières lames colorées à l'HPS.

Le nombre moyen d'invasions veineuses par prélèvement réalisé était de 0,3.

Localisation des invasions veineuses : Les invasions veineuses étaient intra-murales pures (n=7, 8%), extra-pariétales pures (n=81, 87%), ou intra-murales et extra-pariétales (n=5, 5%).

Tableau 3 : Invasions veineuses à la relecture des lames HPS

Relecture des lames colorées à l'HPS	Nombre (%)
IV présentes	93 (40%)
IV absentes	138 (60%)
Nombre d'IV par cas	2 (1 à 8)
Nombre de lames où ces IV étaient présentes	1,7 (1 à 5)
Détection sur la série de lame	
Lame 1	25 (27%)
Lame 2	21 (23%)
Lame 3	15 (16%)
Lame 4	11 (12%)
Lame 5	7 (8%)
Lame 6	5 (5%)
Lame 7	4 (4%)
Lame 8, 9, 11, 12, 14	1 (1% respectivement)
Siège	
Intra-murale pure	7 (8%)
Extra-pariétale pure	81 (87%)
Intra-murale et extra-pariétale	5 (5%)
Par rapport à la lecture initiale	
Confirmation du diagnostic d'IV (cas considérés comme positifs initialement)	51 (100%)
Découverte d'IV (cas considéré comme absentes ou non décrites)	42 (18%)

IV : invasions veineuses ; NC : non communiqué

ii. Coloration des fibres élastiques (tableau 4)

Mille six cents trente-sept lames colorées à l'Elastic Stain ont été lues (de 1 à 23 lames par cas, moyenne : 6 lames par cas).

Diagnostic des invasions veineuses à l'aide de la coloration spéciale : Des invasions veineuses étaient diagnostiquées à l'aide de la coloration spéciale des fibres élastiques dans 153 cas (66% des cas).

Nombre d'invasions veineuses diagnostiquées par cas et par lames : Le nombre d'invasions veineuses détectées par cas était en moyenne de 4 (de 1 à 23 invasions veineuses par cas).

Ces invasions veineuses étaient présentes en moyenne sur 2,4 lames par cas (de 1 à 9 lames). Elles étaient détectées dès la première lame dans 63 cas (41%), la seconde dans 36 cas (23%), la 3^{ème} dans 26 cas (17%), la 4^{ème} dans 9 cas (6%), la 5^{ème} dans 3 cas (2%), la 6^{ème} dans 10 cas (6%), la 7^{ème} dans 3 cas (2%), la 8^{ème}, 14^{ème} et 19^{ème} dans 1 cas respectivement (1% respectivement). Près de 90% des invasions veineuses (89%) ont été diagnostiquées dès les 5 premières lames.

Le nombre moyen d'invasions veineuses par prélèvement réalisé était de 0,7.

Localisation des invasions veineuses détectées par la coloration spéciale : Les invasions veineuses étaient intra-murales pures (n=30, 20%), extra-pariétales pures (n=90, 59%), ou intra-murales et extra-pariétales (n=33, 21%).

Dans 98% des cas (91 cas sur 93), la coloration spéciale des fibres élastiques a confirmé le diagnostic microscopique d'invasions veineuses sur l'HPS.

Apport de la coloration spéciale par rapport à la coloration standard à l'HPS pour le diagnostic d'invasion veineuse (figures 1 et 2) :

La coloration spéciale des fibres élastiques a permis de reconnaître des invasions veineuses dans 45% cas non observées lors de la relecture des lames colorées à l'HPS (n=62 parmi les 138 cas, 27% des comptes rendus initiaux).

Quand des invasions veineuses étaient visualisées à la coloration à l'HPS, la coloration spéciale des fibres élastiques a permis de dépister plus d'invasions veineuses dans 72% des cas (n=67 parmi les 93 cas diagnostiquées en HPS, soit 29% des comptes rendus initiaux).

La coloration spéciale des fibres élastiques est une aide diagnostique ou permet de mettre en évidence plus d'invasions veineuses dans 56 % des cas (n=129, parmi les 231 cas au total).

Pour 2 cas, la présence d'invasions veineuses visualisées à la coloration à l'HPS n'a pas été retrouvée en coloration spéciale. Pour l'un d'entre eux, la raison était la disparition de la structure veineuse après coupes itératives et avancée dans le bloc de paraffine. Pour l'autre cas, la coupe tissulaire destinée à la coloration spéciale était altérée.

Dans d'autres cas, des invasions veineuses vues en HPS n'avaient pas été retrouvées en coloration spéciale, mais d'autres invasions veineuses sur d'autres lames de tumeurs avaient été retrouvées. Les problèmes rencontrés étaient les suivants : réseau élastique très peu abondant ou au contraire trop abondant (en rapport avec une réaction stromale élastosique ou une hyperplasie de la limitante élastique péritonéale), rareté des cellules tumorales dans la lumière vasculaire après avancée dans le bloc, doute entre des cellules tumorales dans la lumière vasculaire et des cellules endothéliales hyperplasiques et atypiques.

Le tableau 5 est un récapitulatif des invasions veineuses diagnostiquées après relecture des lames colorées à l'HPS et à l'Elastic Stain.

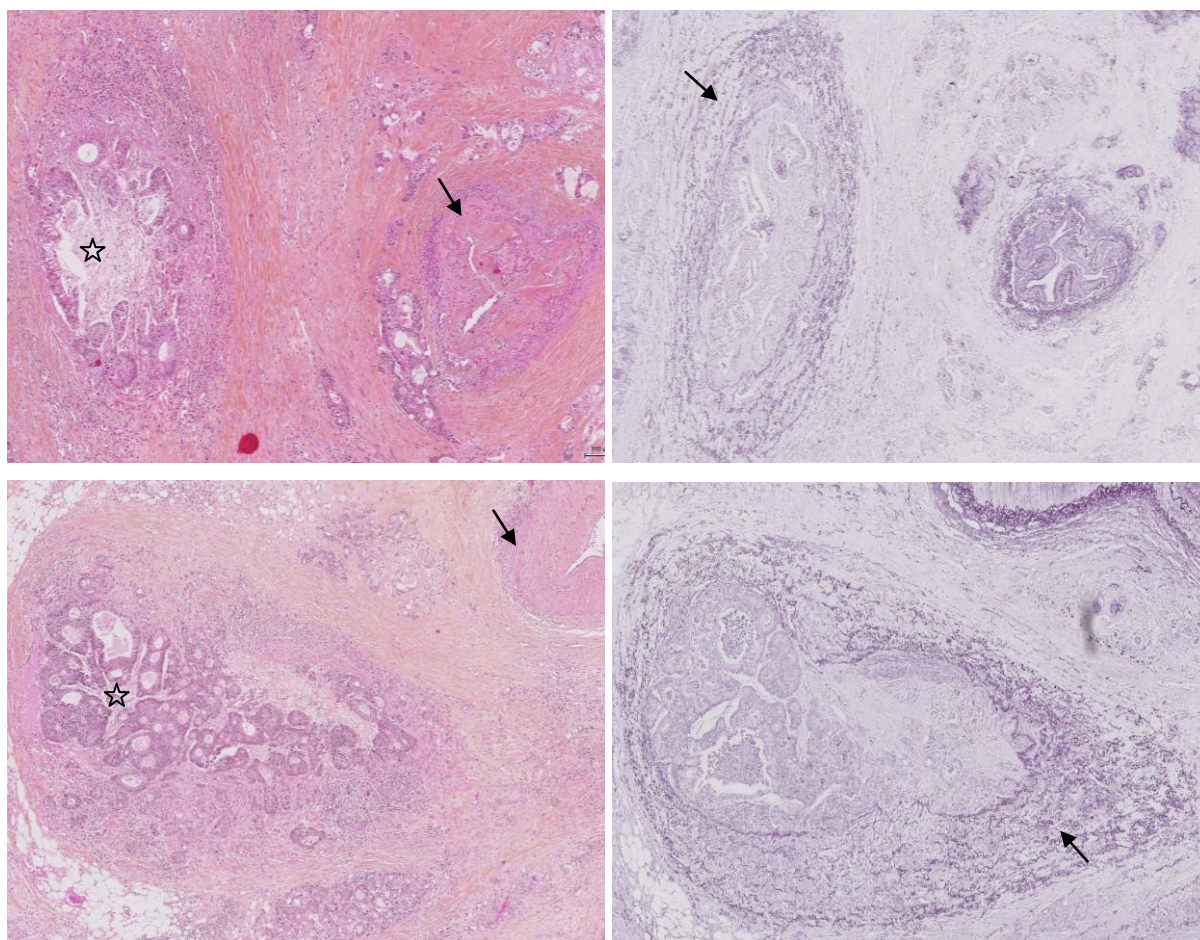


Figure 1 : Invasions veineuses révélées par la coloration des fibres élastiques. En haut à gauche et en bas à gauche : présence d'un nodule tumoral (étoile) en périphérie d'une artère isolée (flèches), en coloration HPS. En haut à droite et en bas à droite : mise en évidence de fibres élastiques (flèches), en coloration Elastic Stain, circonscrivant le nodule tumoral, confirmant l'invasion veineuse. En périphérie, la limitante élastique interne de l'artère est également colorée.

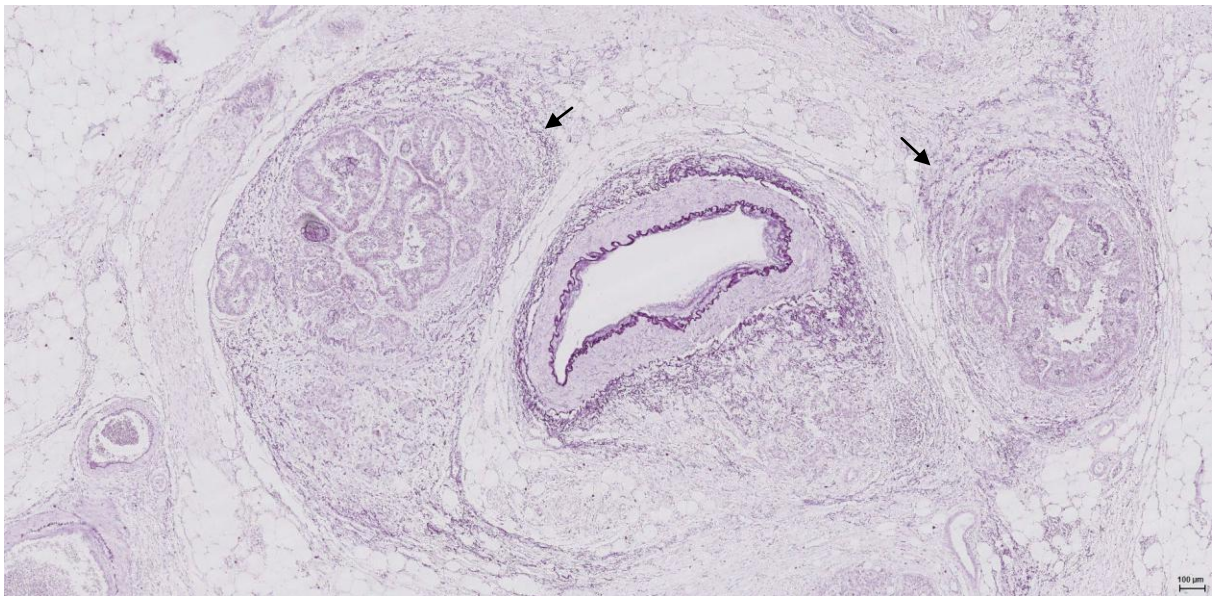
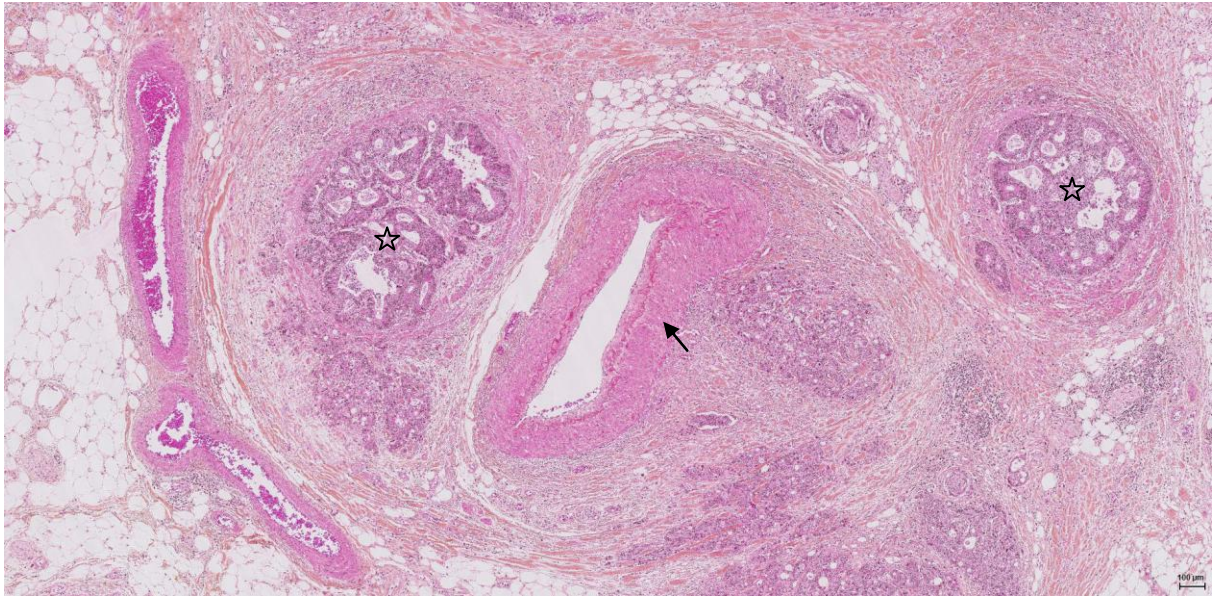


Figure 2 : Invasions veineuses révélées par la coloration des fibres élastiques.
En haut : présence de deux nodules tumoraux (étoile) en périphérie d'une artère isolée (flèche). En bas : mise en évidence de fibres élastiques (flèches) circonscrivant les nodules tumoraux, confirmant les invasions veineuses.

Tableau 4 : Résumé des invasions veineuses à la lecture des lames colorées à l'Elastic**Stain**

Lecture des lames colorées à l'Elastic Stain	Nombre (%)
IV présentes	153 (66%)
IV absentes	78 (34%)
Nombre d'IV visualisées par cas	4 (1 à 23)
Nombre de lames où ces IV étaient présentes	2,4 (1 à 9 lames)
Détection sur la série de lame	
Lame 1	63 (41%)
Lame 2	36 (23%)
Lame 3	26 (17%)
Lame 4	9 (6%)
Lame 5	3 (2%)
Lame 6	10 (6%)
Lame 7	3 (2%)
Lame 8, 14, 19	1 (1% respectivement)
Siège	
Intra-murale pure	30 (19%)
Extra-pariétale pure	90 (59%)
Intra-murale et extra-pariétale	33 (21%)
Par rapport à la lecture des lames colorées à l'HPS	
Confirmation du diagnostic d'IV	91 (98%)
Nombre de cas où la coloration des fibres élastiques permet de dépister plus d'IV	67 (72%)
Découverte d'IV	62 (27% des comptes rendus initiaux)
Cas discordants	2
Disparition de la structure veineuse après avancée dans le bloc de paraffine	1
Coupe tissulaire destinée à la coloration spéciale altérée	1

IV : Invasions veineuses

**Tableau 5 : Récapitulatif de la présence ou de l'absence d'invasions veineuses après
relecture des lames colorées à l'HPS et à l'Elastic Stain**

Relecture des lames colorées à l'HPS et à l'Elastic Stain	Nombre (%)
IV présentes	155 (67%)
Sur l'HPS et l'Elastic Stain	91 (59%)
Seulement sur l'Elastic Stain	62 (40%)
Seulement sur l'HPS	2 (1%)
IV absentes	76 (33%)
Nombre d'IV visualisées par cas	4
Nombre de lames où ces IV étaient présentes	2,4
Détection sur la série de lame	
Lame 1	70 (45%)
Lame 2	34 (22%)
Lame 3	26 (17%)
Lame 4	8 (5%)
Lame 5	3 (2%)
Lame 6	8 (5%)
Lame 7	3 (2%)
Lame 8, 14, 19	1 (<1%, respectivement)

IV : Invasions veineuses

**Tableau 5 (suite) : Récapitulatif de la présence ou de l'absence d'invasions veineuses
après relecture des lames colorées à l'HPS et à l'Elastic Stain**

<p align="center">Corrélation de la présence des IV au type histologique</p> <p align="center">Tubuleux lieberkühnien</p> <p align="center">Mucineux</p> <p align="center">Médullaire</p> <p align="center">Tubuleux type festonné</p> <p align="center">A cellules indépendantes</p>	<p align="center">140/203 (69%)</p> <p align="center">4/11 (36%)</p> <p align="center">6/10 (60%)</p> <p align="center">3/6 (50%)</p> <p align="center">1/1 (100%)</p>
<p align="center">Corrélation de la présence des IV au stade pTNM</p> <p align="center">I</p> <p align="center">II</p> <p align="center">IIA</p> <p align="center">IIB</p> <p align="center">IIC</p> <p align="center">III</p> <p align="center">IIIA</p> <p align="center">IIIB</p> <p align="center">IIIC</p> <p align="center">IV</p> <p align="center">IVA</p> <p align="center">IVB</p> <p align="center">Non évaluables (« Mx »)</p>	<p align="center">2/14 (14%)</p> <p align="center">39/76 (51%)</p> <p align="center">30/58</p> <p align="center">6/8</p> <p align="center">3/10</p> <p align="center">57/68 (88%)</p> <p align="center">5/7</p> <p align="center">38/47</p> <p align="center">14/14</p> <p align="center">44/55 (80%)</p> <p align="center">35/44</p> <p align="center">9/11</p> <p align="center">11/18 (61%)</p>

IV : Invasions veineuses

iii. Corrélation des invasions veineuses au pronostic

Tous stades (tableau 6) :

En analyse univariée, les facteurs significativement corrélés à une diminution de la survie globale étaient :

- l'âge (HR 1,04 ; IC95% [1,02 – 1,06] ; $p < 0,0001$),
- le type histologique (adénocarcinome tubuleux lieberkühnien vs adénocarcinome à cellules indépendantes : HR 69,6 ; IC95% [7,6 – 637,3] ; $p = 0,002$),
- la différenciation tumorale (bien vs. moyennement différencié : HR 1,6 ; IC95% [1,1 – 2,2] ; et bien vs. peu différencié : HR 2 ; IC95% [1,2 – 3,4] ; $p = 0,003$),
- **la présence d'IV en HPS avant relecture** (HR 1,5 ; IC95% [1 – 2,2] ; $p = 0,042$)
et après relecture (HR 1,6 ; IC95% [1,2 – 2,1] ; $p = 0,004$),
- **le nombre total d'IV par cas en HPS** (HR 1,2 ; IC95% [1 – 1,3] ; $p = 0,03$),
- **le nombre d'IV en HPS rapporté au nombre de blocs de tumeur** (HR 2,6 ; IC95% [1,5 – 4,5] ; $p = 0,0005$),
- **le nombre total de lames HPS avec IV** (HR 1,2 ; IC95% [1,1 – 1,4] ; $p = 0,003$),
- **le siège intra-mural des IV en HPS** (HR 2,2 ; IC95% [1,2 – 4] ; $p = 0,012$),
- **le siège extra-pariétal des IV en HPS** (HR 1,5 ; IC95% [1,1 – 2,1] ; $p = 0,007$),
- **la présence d'IV en Elastic Stain** (HR 1,5 ; IC95% [1,1 – 2,1] ; $p = 0,019$),
- **le nombre total d'IV par cas en Elastic Stain** (HR 1,1 ; IC95% [1 – 1,2] ; $p < 0,0001$),
- **le nombre d'IV en Elastic Stain rapporté au nombre de blocs de tumeur** (HR 1,7 ; IC95% [1,4 – 2,1] ; $p < 0,0001$),
- **le nombre total de lames Elastic Stain avec IV** (HR 1,2 ; IC95% [1,1 – 1,3] ; $p < 0,0001$),
- **le siège intramural des IV en Elastic Stain** (HR 1,4 ; IC95% [0,9 – 1,9] ; $p = 0,052$),
- **le siège extra-pariétal des IV en Elastic Stain** (HR 1,6 ; IC95% [1,1 – 2,1] ; $p = 0,004$),
- **la présence d'invasions veineuses en HPS et/ou Elastic Stain** (HR 1,6 ; IC95% [1,1 – 2,2] ; $p = 0,006$),
- le stade pTNM ($p < 0,0001$),
- et la récurrence à distance (HR 5 ; IC95% [2,5 – 5] ; $p < 0,0001$).

En analyse multivariée, seize variables ont été testées (tableau 6), le nombre d'évènements (ici le décès) devant être au minimum dix fois supérieur au nombre de variables testées.

Parmi elles, 4 se sont avérées significativement associées à une diminution de la survie globale :

- **la présence d'invasions veineuses en HPS et/ou Elastic Stain** (HR 4 ; IC95% [1,2 – 13,7] ; p=0,029) (figure 3),
- **le nombre total d'IV par cas en Elastic Stain** (HR 1,05 ; IC95% [1,01 – 1,1] ; p=0,014),
- la différenciation tumorale (bien vs. moyennement différencié : HR 1,4 ; IC95% [1 – 2] ; et bien vs. peu différencié : HR 2,7 ; IC95% [1,4 – 5,2] ; p=0,006),
- et le stade pTNM (p=0,001).

Analyse du sous-groupe des adénocarcinomes de stade IIA (pT3N0M0) (tableau 7) :

En analyse univariée dans le sous-groupe des tumeurs de stade IIA (pT3N0M0), les facteurs associés à une diminution de la survie globale étaient :

- l'âge (HR 1,07 ; IC95% [1,02 – 1,11] ; p=0,003),
- la différenciation tumorale (bien vs. peu différencié HR 7,3 ; IC95% [1,5 – 36,1] ; p=0,04),
- **la présence d'IV en Elastic Stain** (HR 2,3 ; IC95% [1,1 – 5,2] ; p=0,038),
- **le nombre d'IV en Elastic Stain rapporté au nombre de blocs de tumeur** (HR 2,8 ; IC95% [1,1 – 7,5] ; p=0,039),
- **la présence d'invasions veineuses en HPS et/ou Elastic Stain** (HR 2,7 ; IC95% [1,2 – 5,9] ; p=0,016),
- et la récurrence à distance (HR 3,33 ; IC95% [1,25 - 10] ; p=0,057).

En analyse multivariée, quatre variables ont été testées (tableau 7). Parmi elles, seule la **présence d'invasions veineuses en HPS et/ou Elastic Stain** (HR 2,7 ; IC95% [1,2 – 5,9] ; p=0,016) était significativement associée à une diminution de la survie globale (figure 3).

Tableau 6 : Facteurs corrélés à la survie globale à 5 ans

VARIABLES	ANALYSE UNIVARIEE		ANALYSE MULTIVARIEE	
	HR [IC95%]	p value	HR [IC95%]	p value
Sexe		0.998		
Age	1.04 [1.02 – 1.06]	<0.0001		
Siège de la tumeur		0.030		
Droit vs Gauche	0.8 [0.6 - 1.1]			
Droit vs (Droit+Droit)	16.2 [2.1 – 125.1]			
Droit vs (Droit+Gauche)	0.9 [0.3 - 2.9]			
Droit vs (Gauche+Gauche)	3.3 [0.5 - 24]			
Taille de la tumeur		0.951		
Type histologique		0.002		
TL vs. CI	69.6 [7.6 - 637.3]			
TL vs. F	0.5 [0.1 - 1.5]			
TL vs. ME	1.1 [0.6 - 2.3]			
TL vs. MU	0,6 [0.3 - 1.4]			
Différenciation		0.003		0.006
Bien vs Moyennement	1.6 [1.1 - 2.2]		1.4 [1 - 2]	
Bien vs Peu	2 [1.2 - 3.4]		2.7 [1.4 - 5.2]	
Invasions lymphatiques		0.114		
Engainements périnerveux		0.115		
Invasions veineuses en HPS				
Avant relecture	1.5 [1 - 2.2]	0.042		NS
Après relecture	1.6 [1.2 - 2.1]	0.004		NS
Nombre total d'IV par cas	1.2 [1 - 1.3]	0.003		NS
Nombre d'IV / bloc de tumeur	2,6 [1.5 - 4.5]	0.0005		NS
Nombre total de lames avec IV	1.2 [1.1 - 1.4]	0.003		NS
Numéro de la lame à partir de laquelle nous dépistons la 1ère IV		0.613		
Siège intra-mural de l'IV	2.2 [1.2 - 4]	0.012		NS
Siège extra-pariétal de l'IV	1.5 [1.1 - 2.1]	0.007		NS
Invasions veineuses en Elastic Stain				
Invasions veineuses	1.5 [1.1 - 2.1]	0.019		NS
Nombre total d'IV par cas	1.1 [1 - 1.2]	<0.0001	1.05 [1.01 - 1.1]	0.014
Nombre d'IV / bloc de tumeur	1.7 [1.4 - 2.1]	<0.0001		NS
Nombre total de lames avec IV	1.2 [1.1 - 1.3]	<0.0001		NS
Numéro de la lame à partir de laquelle nous retrouvons la 1ère IV		0.653		
Siège intra-mural de l'IV	1.4 [0.9 - 1.9]	0.052		NS
Siège extra-pariétal de l'IV	1.6 [1.1 - 2.1]	0.004		NS
Invasions veineuses en HPS et/ou en Elastic Stain	1.6 [1.1 - 2.2]	0.006	4 [1.2 - 13.7]	0.029
Stade pTNM		<0.0001		0.001
Récidive à distance	5 [2.5 - 5]	<0.0001		

Tableau 7 : Facteurs corrélés à la survie globale à 5 ans, parmi les tumeurs de stade IIA

VARIABLES	ANALYSE UNIVARIEE		ANALYSE MULTIVARIEE	
	HR [IC95%]	p value	HR [IC95%]	p value
Sexe		0.226		
Age	1.07 [1.02 - 1.11]	0.003		
Siège de la tumeur		0.895		
Taille de la tumeur		0.290		
Type histologique		0.121		
Différenciation		0.040		NS
Bien vs Moyennement	1.6 [0.7 - 3.9]			
Bien vs Peu	7.3 [1.5 - 36.1]			
Invasions lymphatiques		0.329		
Engainements périnerveux		0.452		
Invasions veineuses en HPS				
Avant relecture		0.207		
Après relecture		0.751		
Nombre total d'IV par cas		0.702		
Nombre d'IV / bloc de tumeur		0.528		
Nombre total de lames avec IV		0.484		
Numéro de la lame à partir de laquelle nous dépistons la 1ère IV		0.291		
Siège intra-mural de l'IV		0.998		
Siège extra-pariétal de l'IV		0.920		
Invasions veineuses en Elastic Stain				
Invasions veineuses	2.3 [1.1 - 5.2]	0.038		NS
Nombre total d'IV par cas		0.239		
Nombre d'IV / bloc de tumeur	2.8 [1.1 - 7.5]	0.039		NS
Nombre total de lames avec IV		0.709		
Numéro de la lame à partir de laquelle nous retrouvons la 1ère IV	1.25 [0.98 - 1.60]	0.077		
Siège intra-mural de l'IV		0.341		
Siège extra-pariétal de l'IV		0.106		
Invasions veineuses en HPS et/ou en Elastic Stain	2.7 [1.2 - 5.9]	0.016	2.7 [1.2 - 5.9]	0.016
Récidive à distance	3.33 [1.25 - 10]	0.057		

HR : hazard ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; CI : adénocarcinome à cellules indépendantes ; F : adénocarcinome tubuleux de type festonné ; MU : adénocarcinome mucineux ; ME : adénocarcinome médullaire ; TL : adénocarcinome tubuleux lieberkühnien ; IV : invasions veineuses.

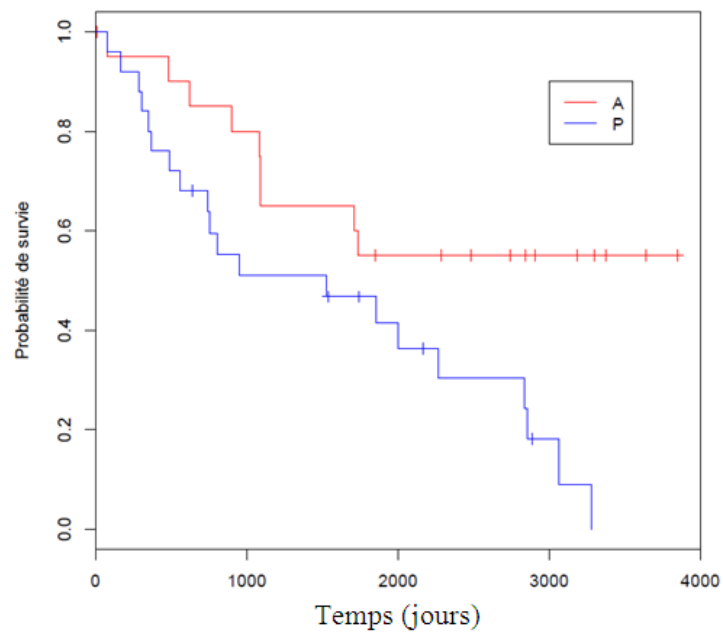
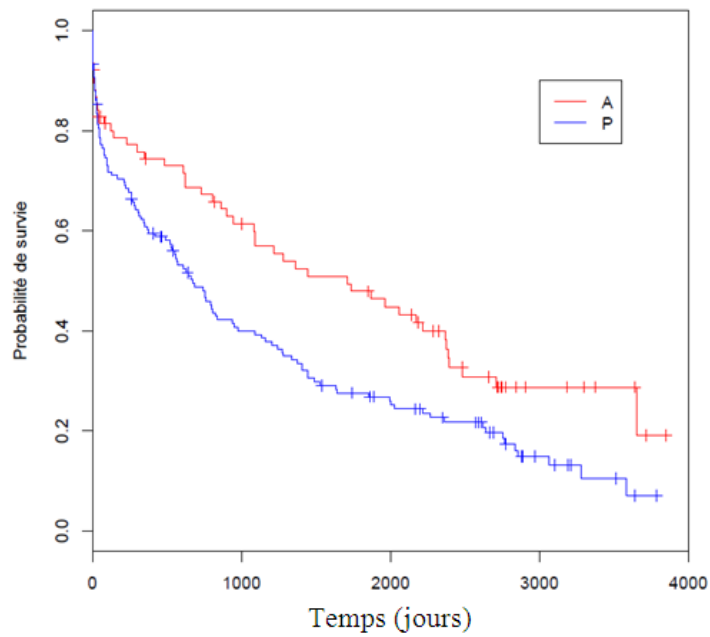


Figure 3 : Courbes de survie de Kaplan Meier. La présence d'invasions veineuses en coloration HPS et/ou Elastic Stain (« P », courbes bleues) est associée à une diminution de la survie pour tous les stades d'adénocarcinome colique (courbe du haut) et pour les tumeurs de stade IIA (courbe du bas).

IV - DISCUSSION

Le diagnostic d'invasions veineuses, facteur pronostique dans l'adénocarcinome colique

Notre étude confirme que le diagnostic d'invasions veineuses dans l'adénocarcinome colique est un facteur pronostique indépendant, en analyse multivariée, quel que soit le stade du cancer colique. L'extension tumorale endoveineuse est un facteur d'agressivité des adénocarcinomes du côlon. Elle témoigne d'une dissémination des cellules carcinomateuses dans la circulation sanguine veineuse, avec à la clé un risque accru de métastases viscérales notamment hépatiques [13-15], y compris dans les stades I [16, 17]. Ouchi *et al.* ont ainsi montré que la présence d'invasions veineuses était significativement plus fréquente chez les patients présentant des métastases hépatiques synchrones (89,5%) et métachrones (75%), que chez les patients indemnes de métastase et de récurrence métastatique à 5 ans ($p < 0,001$). Dans leur série de 419 patients, Liang *et al.* ont noté une association significative en analyse multivariée entre la présence d'invasions vasculaires et le risque de récurrence tumorale à distance (risque relatif de 5,953 - $p = 0,015$).

La valeur pronostique des invasions veineuses dans les carcinomes colorectaux est signalée depuis les années 1930 [8, 18]. Les invasions veineuses sont actuellement reconnues comme un facteur pronostique indépendant dans le cancer du côlon, leur présence étant associée à une diminution de la survie en analyse multivariée [15, 19-23]. Maughan *et al.* dans une étude intégrant 5947 patients, ont ainsi montré qu'il existait une différence significative de survie à 5 ans entre les patients qui présentaient des invasions veineuses (25%, IC95% [22,4-27,6]) et ceux qui n'en présentaient pas (57,4%, IC95% [55,7-59,2]) [24].

Dans le sous-groupe des adénocarcinomes de stade IIA (pT3N0M0), notre étude a montré que la présence d'invasions veineuses était également associée à une diminution de la survie globale.

Actuellement, la description d'extensions tumorales endoveineuses par le pathologiste fait partie des facteurs histopronostiques pouvant amener l'oncologue à proposer une chimiothérapie adjuvante au patient, même en l'absence de métastase ganglionnaire [10]. Il est intégré à une liste de facteurs pronostiques permettant de classer les tumeurs de stade II parmi les tumeurs à haut-risque : tumeurs de stade pT4, moins de dix ganglions analysés, présence d'invasions lymphatiques, tumeurs peu différenciées, tumeurs de grande taille et présence d'une perforation tumorale.

Morris M *et al.* dans une étude portant sur 812 patients atteints d'un cancer du côlon de stade II, ont ainsi démontré le bénéfice de la chimiothérapie administrée à 142 patients (soit 18% de l'effectif), sur la survie à 5 ans, de manière significative et en analyse multivariée (HR=0,62, IC 95% [0,39-0,98], p=0,043). La tumeur était plus souvent associée à des invasions veineuses (p=0,007) [25]. Toutefois, la valeur pronostique des invasions veineuses n'avait pas été évaluée indépendamment. De plus, les patients bénéficiant du traitement adjuvant étaient significativement plus jeunes, et les effets indésirables du traitement n'étaient pas rapportés.

Le diagnostic des invasions veineuses par les pathologistes

Les invasions veineuses sont souvent sous-diagnostiquées par les pathologistes. Selon Quirke *et al.* qui militent pour l'utilisation de comptes rendus standardisés, les invasions veineuses ne seraient signalées que dans 10% des comptes rendus anatomo-pathologiques [9]. Dans une étude canadienne, des extensions tumorales endoveineuses n'étaient décrites que dans 14,4% des comptes rendus d'adénocarcinomes coliques [26]. Dans la série de 5947 patients de Maughan *et al.* les invasions veineuses étaient signalées dans moins de 18% des comptes rendus (n=1061) [24]. Les recommandations du *Royal College of Pathologists* suggèrent que ce taux devrait être supérieur à 30% [27].

Dans notre série, la présence ou l'absence des invasions veineuses étaient décrites dans 67% des comptes rendus anatomo-pathologiques. Ceci est lié à l'utilisation par un certain nombre de pathologistes du service, de comptes rendus anatomo-pathologiques standardisés, dans lequel cet item apparaît, et évite ainsi son oubli.

La relecture attentive de tous les cas a permis de mettre en évidence dans 20% des cas des invasions veineuses non diagnostiquées initialement par les pathologistes. La présence d'invasions veineuses était rapportée dans 22% des comptes rendus, et ce taux est passé à 40% après relecture des lames colorées à l'HPS. Ceci souligne le fait que cette lésion histologique est parfois non visualisée par les pathologistes par manque de vigilance. Cela souligne également l'intérêt des relectures anatomo-pathologiques systématiques pour toute étude, lorsqu'un critère histologique doit être évalué.

Notre étude confirme l'apport de la coloration spéciale des fibres élastiques dans le diagnostic d'invasions veineuses dans les adénocarcinomes coliques. En effet, la présence d'invasions veineuses a été triplée par rapport au taux d'extensions tumorales endoveineuses visualisées sur la simple coloration standard à l'HPS et décrite sur le compte-rendu initial (de 22% à 66%). Le taux de détection a été multiplié par 1,65 par rapport aux invasions veineuses détectées après relecture des lames colorées en HPS (de 40% à 66%).

Dans notre étude, par rapport à la coloration standard par l'HPS, la coloration des fibres élastiques permettaient de dépister des invasions veineuses non diagnostiquées initialement dans 27% des cas. De plus, lorsque des invasions veineuses avaient été visualisées sur la coloration à l'HPS, la coloration des fibres élastiques a permis de dépister plus d'invasions veineuses dans 72% des cas (29% des comptes rendus initiaux).

En résumé, plus d'une fois sur deux (56%), la coloration spéciale des fibres élastiques est une aide diagnostique ou permet de mettre en évidence plus d'invasions veineuses

Ces résultats corroborent ceux de Howlett *et al.* [28], Suzuki *et al.* [16], Baumhoer *et al.* [29], Sejben *et al.* [30], et Roxburgh *et al.* [31] (tableau 8) qui ont montré la supériorité d'une coloration des fibres élastiques pour le taux de détection des invasions veineuses (avec diverses colorations par le Movat, l'Elastica Van Gieson, l'H&E Elastica, l'Orcéine, et la Miller's Elastica). Ce taux était en moyenne multiplié par 4 (de 1,87 à 7,28) par rapport au nombre initial d'invasions veineuses détecté sur les lames en coloration standard (H&E). Il faut toutefois signaler que dans ces études, les lames colorées à l'H&E ne faisaient pas l'objet d'une relecture systématique, et la coloration spéciale n'était pas non plus systématiquement réalisée sur tous les blocs tumoraux.

Tableau 8 : Résumé des différentes études sur l'impact pronostique des invasions veineuses diagnostiquées en coloration spéciale des fibres élastiques

AUTEURS	TAILLE DE L'ECHANTILLON	DUREE MOYENNE DE SUIVI	TAUX DE DETECTION EN HE	TAUX DE DETECTION EN COLORATION SPECIALE	ANALYSE UNIVARIEE				ANALYSE MULTIVARIEE				
					IMPACT SUR LE RISQUE DE METASTASES GANGLIONNAIRES	IMPACT SUR LA SURVIE SANS RECIDIVE	IMPACT SUR LA SURVIE SPECIFIQUE	IMPACT SUR LA SURVIE GLOBLE	IMPACT SUR LE RISQUE DE METASTASES GANGLIONNAIRES	IMPACT SUR LA SURVIE SANS RECIDIVE	IMPACT SUR LA SURVIE SPECIFIQUE	IMPACT SUR LA SURVIE GLOBLE	
Howlett <i>et al.</i> 2009	92	24 mois	18,00%	62,00%	NC	Movat : p=0,03	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Suzuki <i>et al.</i> 2009	124	36 mois	17,70%	33,10%	EvG : p=0,002 H&E : p=0,59	EvG : p=0,034 H&E : p=0,34	NC	NC	EvG : p=0,001 H&E : NS	EvG : p=0,035 H&E : NS	NC	NC	NC
Baumhoer <i>et al.</i> 2010	185	43 mois	3,20%	23,30%	NC	NS (p=0,093)	NC	p=0,543	NC	NC	NC	NC	NC
Sato <i>et al.</i> 2010	229	70,8 mois	NC	63,80%	p=0,0002	p=0,001	NC	p=0,001	NC	NC	NC	NC	p=0,027
Sejben <i>et al.</i> 2010	89	17 mois	18,00%	71,00%	NC	Orcéine : p=0,001 H&E : p=0,31	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Roxburgh <i>et al.</i> 2011	419	36 mois	18,00%	58,00%	NC	NC	Elastica : p<0,001 H&E : NS	NC	NC	NC	NC	Elastica : p=0,002	NC
Shinto <i>et al.</i> 2014	139	62,1 mois	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

NC : Non Communiqué ; NS : Non Significatif ; EvG : Elastic van Gieson ; H&E : Hematoxylin and Eosin.

Signes de « l'artère orpheline » et de la « protrusion tumorale linguale »

La coloration spéciale des fibres élastiques est particulièrement intéressante lorsqu'il existe, à la coloration standard HPS ou H&E, des signes morphologiques évocateurs d'invasions veineuses, décrits par les anglo-saxons sous les termes de « l'artère orpheline » et de la « protrusion tumorale linguale » (figure 4). Le signe de "l'artère orpheline" correspond à la présence d'un nodule tumoral, adjacent à une artère, sans fibre musculaire ou élastique résiduelle visible en HPS ou H&E. Le signe de la "protrusion tumorale linguale" correspond à la présence d'une protrusion tumorale, mal limitée, allongée dans la sous-séreuse - en forme de langue - au sein de la graisse péri colique souvent en regard d'une artère isolée.

Nous ne nous sommes pas appesantis sur ces critères morphologiques puisque notre objectif était initialement de détecter systématiquement les invasions veineuses sur tous les blocs tumoraux des patients. Mais l'évaluation de l'apport de ces critères morphologiques pour le diagnostic d'invasion veineuse pourrait faire l'objet d'une étude ultérieure.

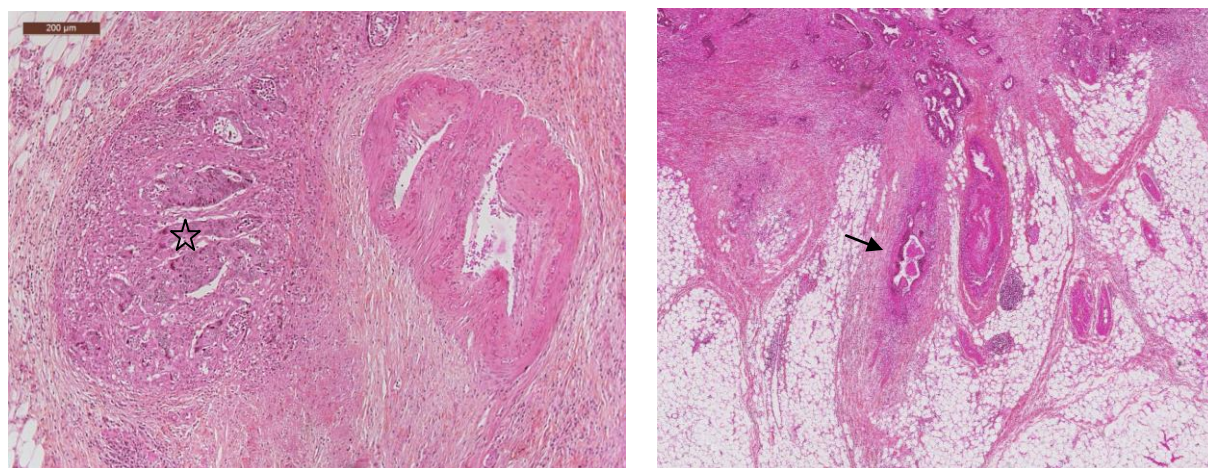


Figure 4 : Signe de « l'artère orpheline » (à gauche) : Présence d'un nodule tumoral (étoile), adjacent à une artère, sans fibre musculaire ou élastique résiduelle visible en HPS. Signe de la « protrusion tumorale linguale » (à droite) : Présence d'une protrusion tumorale bien définie - en forme de « langue » - (flèche) au sein de la graisse péri colique en regard d'une artère isolée (HPS, grossissement x40).

Valeur pronostique des invasions veineuses à la coloration des fibres élastiques

Notre étude a montré que la présence d'invasions veineuses révélées par la coloration par l'Elastic Stain et/ou l'HPS, était significativement associée à une baisse de la survie globale en analyse multivariée. Suzuki *et al.* [16] et Roxburgh *et al.* [31] (tableau 8) ont également montré la valeur pronostique indépendante, en analyse multivariée, de la présence d'invasions veineuses détectées en coloration spéciale à l'inverse des invasions veineuses détectées en coloration standard H&E. Ces résultats sont contrebalancés par ceux de Baumhoer *et al.* [29] (tableau 8) qui n'ont pas montré de différence significative en terme de survie à 5 ans entre la présence ou l'absence d'invasions veineuses, chez 185 patients atteints d'un cancer du côlon de stade I ou II (68% vs. 71%, $p=0,543$).

Nombre des invasions veineuses :

Le nombre moyen d'invasions veineuses diagnostiquées par cas a été multiplié par 2 avec un nombre moyen de lames comportant des invasions veineuses de 1,7 lame à la coloration standard par l'HPS et 2,4 lames par la coloration spéciale des fibres élastiques. Le nombre d'IV par lame de coloration spéciale est en moyenne de 1,7 invasion veineuse par lame contre 1,3 sur la coloration par l'HPS.

Dans notre étude, le nombre d'invasions veineuses en Elastic Stain était un facteur pronostique en analyse multivariée, mais sans que l'on puisse définir de valeur seuil, par manque de puissance et du fait d'un effectif de malades encore insuffisant. Il faut toutefois signaler que le nombre d'invasions veineuses par lame n'apparaissait par contre pas comme un facteur pronostic en analyse multivariée, là encore peut-être dû à un manque de puissance de notre étude.

Sato *et al.* en 2010 [32] et Shinto *et al.* [33] en 2014 ont par contre eux montré la valeur pronostique du nombre d'invasions veineuses en analyse multivariée (HR=2,72, $p=0,027$ et HR=3,1, $p=0,0071$ respectivement). Sato *et al.* avaient comparé 3 groupes séparés par le nombre d'invasions veineuses rapporté au nombre de lames lues : G0=absence d'invasion veineuse, G1=1 à 3 invasions veineuses par lame, et G2=4 invasions ou plus par lame. Shinto *et al.* avaient quant à eux sélectionné 3 lames, retenu la lame comportant le plus d'invasions veineuses et comparé deux groupes : "faible nombre d'invasions veineuses (0 à 3)" vs. "grand nombre d'invasions veineuses (>3)". Actuellement, le nombre d'invasions veineuses n'est pas reconnu comme un facteur pronostique indépendant par les experts internationaux. Notre étude semble montrer que plus le pathologiste détecte d'invasions veineuses, pire est le pronostic du patient. Mais notre travail ne permet pas de recommander un décompte

systématique de ces invasions veineuses par les pathologistes, ni d'effectuer un ratio d'invasions veineuses par lame de tumeur.

Nombre de blocs tumoraux à la colorer par les colorations des fibres élastiques

Notre étude consistait à colorer systématiquement tous les blocs issus des fragments tumoraux inclus en paraffine à l'Elastic Stain. Près de 90% des invasions veineuses étaient diagnostiquées dès les cinq premières lames à l'aide de la coloration des fibres élastiques, dès les six premières en HPS, et dès les quatre premières lorsque l'on associe les deux colorations. Cela corrobore les recommandations du *Royal College of Pathologists* [27], qui préconise pour les pathologistes devant tout cancer du côlon de réaliser au minimum 4 blocs de tumeurs. Le *Royal College of Pathologists* [27] et le *Royal College of Pathologists of Australasia* [34] évoquent l'utilité de la coloration histochimique des fibres élastiques pour le diagnostic d'invasions veineuses mais sans donner de recommandations précises pour sa réalisation systématique.

Siège des invasions veineuses :

Concernant le siège des invasions veineuses, la coloration spéciale a démontré son intérêt pour la détection des invasions veineuses intra-murales (figure 5), souvent mal ou non visibles à la coloration standard par l'HPS. Leur taux est passé de 13% à 40% (IV intra-murales pures ou associées à des IV extra-pariétales).

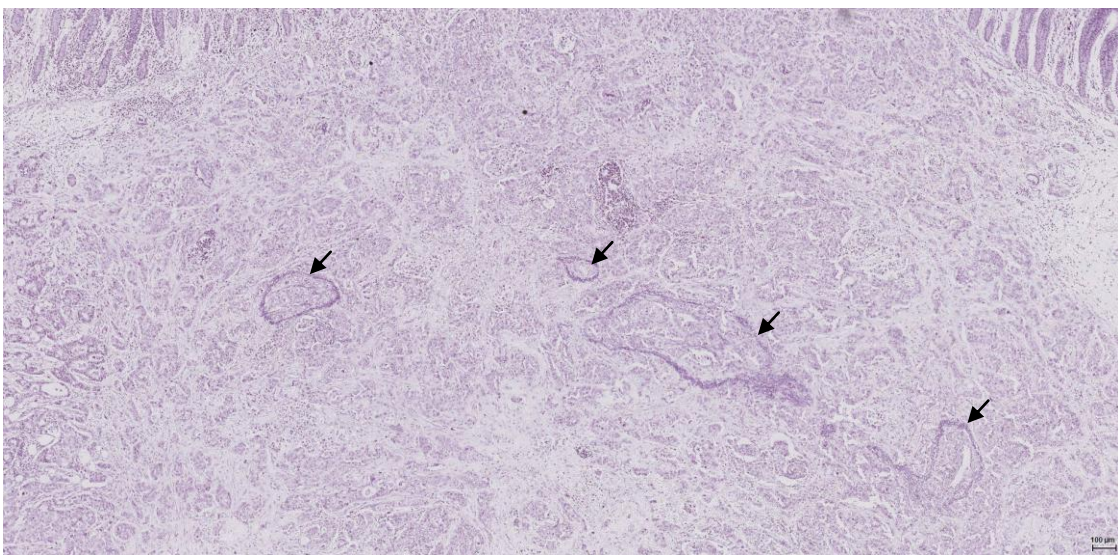


Figure 5 : *Quatre invasions veineuses intra-murales. La coloration des fibres élastiques permet de révéler les fibres élastiques de la média veineuse, circonscrivant des glandes tumorales (flèches).*

Dans notre étude, les invasions veineuses intra-murales et les invasions veineuses extra-murales étaient associées à une diminution de la survie globale en analyse univariée, mais pas en analyse multivariée. Howlett *et al.* dans une étude portant sur 92 patients, notaient, en analyse univariée une association significative des IV extra-pariétales avec le risque de récurrence métastatique à distance ($p=0,02$), mais pas pour les IV intra-murales ($p=0,39$) [28]. Baumhoer *et al.* [29] et Sato *et al.* [32] en 2010 n'ont pas montré de différence significative de survie à 5 ans entre la présence d'IV extra-pariétales et la présence d'IV intra-murales (62% vs. 74%, $p=0,473$ et 70,3% vs. 78,7%, $p=NS$).

Le *Royal College of Pathologists* recommande aux pathologistes de préciser, dans leurs comptes rendus, la localisation des invasions veineuses (sous-muqueux, intra-musculaire, sous-séreux) [27]. La valeur pronostique du siège des invasions veineuses reste toutefois débattue dans la littérature, et notre étude n'apporte pas d'argument supplémentaire sur l'intérêt de préciser leur localisation.

Forces et limites de notre étude

Notre étude a fait l'objet d'un recueil exhaustif de données cliniques et anatomo-pathologiques des patients. Tous les malades opérés d'un adénocarcinome colique ont été inclus, quel que soit le stade. Peu de patients ont été perdus de vue ($n=15$, 6,5%). Nous avons disposé d'un recul suffisant pour évaluer le pronostic à 5 ans.

L'analyse anatomo-pathologique a été réalisée conjointement par deux pathologistes, et tous les blocs tumoraux, dans tous les cas ont été colorés en Elastic Stain, après une relecture des lames initiales colorées à la coloration standard HPS. Plus de 3200 lames ont été relues conjointement par les deux pathologistes.

Aucune sélection des malades n'a été réalisée et il semblerait que les patients opérés dans notre étude soient peut-être plus âgés, plus altérés, et opérés plus souvent dans un contexte d'urgence que dans les autres séries de la littérature. Dans notre série, les cancers du côlon étaient en effet souvent diagnostiqués lors d'une complication (24% d'occlusions, 19% de rectorragies, 5% de péritonites, 2% au cours d'un bilan de métastases). Le taux de mortalité post-opératoire était supérieur à celui décrit dans la littérature (20% vs 5 à 7% en moyenne) [35, 36]. Seuls 2% des cancers étaient diagnostiqués dans le cadre d'un programme de dépistage.

Bien que le nombre de malades inclus dans l'étude soit conséquent ($n=231$), l'effectif était encore insuffisant pour tester tous les facteurs anatomo-pathologiques en analyse multivariée. Il conviendra d'enrichir cet effectif à l'avenir.

Perspectives de notre étude

Adénocarcinomes tous stades confondus

Notre étude montre l'intérêt pronostique des invasions veineuses détectées par la coloration spéciale des fibres élastiques.

Dans les cancers de stade III il conviendrait d'évaluer statistiquement si ce critère s'additionne aux autres critères pronostiques habituels (degré d'invasion pariétale et présence de métastases) et signe une évolution encore plus péjorative.

Sous-groupe des adénocarcinomes coliques de stade IIA

Notre étude a permis de montrer que la détection d'invasions veineuses chez les patients ayant un cancer colique au stade IIA, sans métastase ganglionnaire au diagnostic, était un facteur pronostique en étude multivariée. Notre étude ne comportait toutefois que 58 malades au stade IIA (pT3N0M0). La littérature semble montrer que certains de ces patients devraient bénéficier d'un traitement par chimiothérapie adjuvante. Nous souhaiterions évaluer cette donnée parmi les malades de notre série, mais il faudrait enrichir l'effectif en y intégrant des patients d'autres centres picards, opérés notamment à Beauvais, Compiègne et Saint-Quentin.

Immunohistochimie avec l'anticorps anti h-caldesmone

Au cours de notre étude, nous avons été confrontés à un cas où la présence d'invasions veineuses était suspectée sur une lame colorée en HPS, mais était difficilement confirmée par la coloration spéciale (d'autres invasions veineuses ayant été retrouvées par ailleurs sur d'autres lames du même cas). Une étude immunohistochimique à l'aide de l'anticorps anti h-caldesmone, un antigène exprimé par les cellules musculaires lisses, a permis de confirmer le diagnostic d'invasion veineuse (figure 6). La lecture et le diagnostic d'invasion veineuse, avec cet anticorps, se sont avérés encore plus aisés qu'avec la coloration spéciale des fibres élastiques.

L'étude immunohistochimique, dans la littérature, est surtout évaluée pour le diagnostic d'invasions lymphatiques, notamment avec l'anticorps anti D2-40, un antigène exprimé par les cellules endothéliales lymphatiques. Il permettrait dans certains cas de confirmer le diagnostic d'invasion lymphatique versus des artéfacts de rétraction en périphérie de lobules tumoraux. Mais l'apport de cette technique immunohistochimique, sa valeur diagnostique et pronostique et son intérêt en pratique sont encore largement débattus dans la littérature, et l'utilisation de cet anticorps n'est pas recommandée en pratique quotidienne [12].

Une seule étude a évalué l'intérêt de l'anticorps anti h-caldesmone dans le diagnostic d'invasions veineuses extra-pariétales dans une série de 33 adénocarcinomes coliques de type mucineux (23) ou avec composante mucineuse (10) [37]. Dans ce type histologique, l'efficacité de la h-caldesmone semble supérieure à celle de l'H&E et de celle d'une coloration des fibres élastiques (Verhoeff van Gieson) : 9% d'IV diagnostiquées en H&E, 18,2% en coloration de Verhoeff van Gieson, et 30% avec la h-caldesmone (100% des IV révélées en H&E et 100% des IV révélées en coloration des fibres élastiques étaient retrouvées en immunohistochimie).

L'intérêt de l'utilisation de cet anticorps anti-h-caldesmone pourrait être évalué à l'avenir dans notre série pour le diagnostic d'invasions veineuses, et comparé aux performances de la coloration spéciale des fibres élastiques.

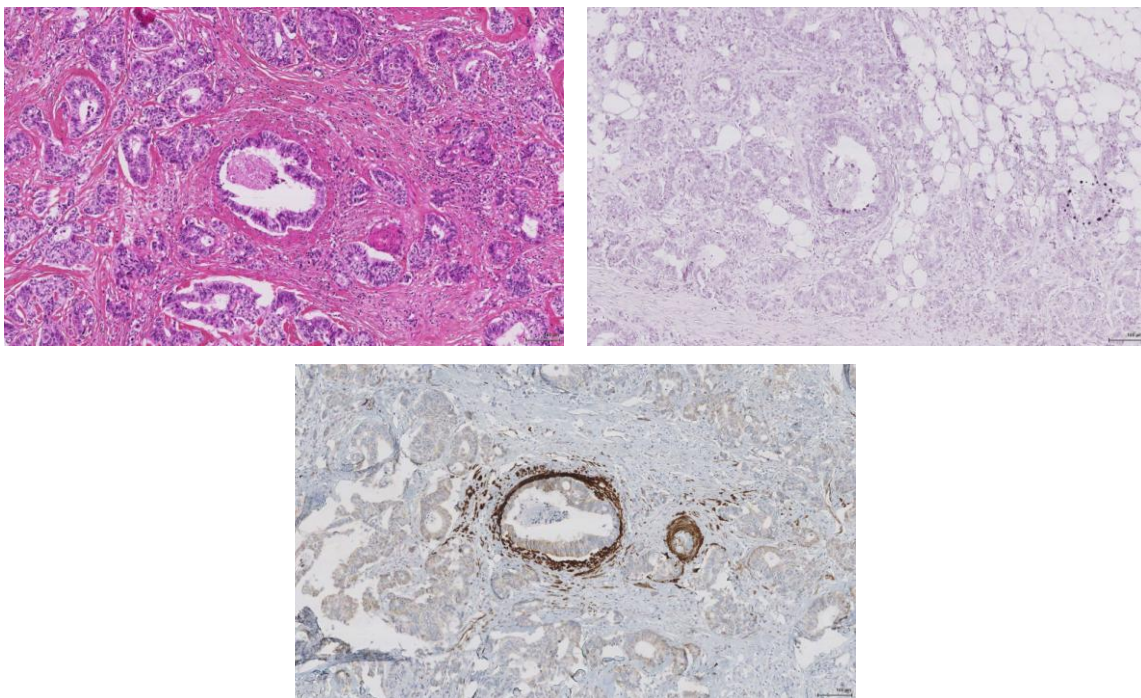


Figure 6 : Présence d'une invasion veineuse confirmée par la h-caldesmone (photo du bas), suspectée en coloration HPS (photo en haut à gauche) mais non révélée par la coloration des fibres élastiques (photo en haut à droite).

V - CONCLUSION

Notre étude confirme la valeur pronostique indépendante des invasions veineuses révélée par la coloration spéciale des fibres élastiques dans l'adénocarcinome colique, tous stades confondus, et notamment pour les tumeurs de stade IIA.

Elle montre que cette coloration spéciale permet de diagnostiquer un plus grand nombre d'invasions veineuses par cas que la simple coloration standard à l'HPS.

Dans 90% des cas ces invasions veineuses étaient révélées dès l'analyse des 5 premières lames portant sur les blocs tumoraux.

Notre étude suggère donc que les pathologistes, à l'avenir, réalisent, sur les pièces de colectomie pour cancer :

- au moins 5 prélèvements sur la tumeur,**
- et colorent systématiquement les 5 coupes tissulaires avec une coloration des fibres élastiques pour mieux apprécier et diagnostiquer les invasions veineuses.**

La localisation de ces invasions veineuses et leur nombre par lame, ne sont pas des facteurs pronostiques dans notre étude. Ces critères descriptifs ne semblent donc pas devoir être obligatoirement précisés par les pathologistes dans leurs comptes rendus.

Des perspectives de travaux pouvant prolonger notre travail de thèse pourraient à l'avenir être consacrées à :

- l'intérêt de la technique immunohistochimique avec l'anticorps anti h-caldesmone pour le diagnostic d'invasion veineuse, semblant encore apporter un confort de lecture et une facilité d'analyse peut-être supérieure à la coloration histochimique des fibres élastiques,
- plus spécifiquement aux patients de stade IIA, pour lesquels la mise en évidence d'invasions veineuses pourrait être un facteur déterminant pour la prescription d'une chimiothérapie adjuvante. Cette évaluation nécessiterait d'enrichir notre effectif,

VI - RÉFÉRENCES

1. Institut National du Cancer. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides [Internet]. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire [consulté le 07 avril 2015]. Mis à jour le 03 avril 2015; Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/11-cancer-colorectal/43-epidemiologie-du-cancer-colorectal-en-france-metropolitaine-incidence.html>
2. HAS - Haute Autorité de Santé. ALD n°30. Guide médecin sur le cancer colorectal [Internet]; Saint-Denis : Haut Autorité de Santé [consulté le 15 janvier 2015]. Mis à jour le 20 mars 2012. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30__guide_ccr_web.pdf
3. Sobin LK, Gospodarowicz MH, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumors. 7th éd. New York: Wiley-Liss Inc; 2009. p. 100-5.
4. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. Tumours of the colon and rectum. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4ème éd. Lyon: IARC; 2010. p : 131-182.
5. Derwinger K, Kodeda K, Bexe-Lindskog E, Taflin H. Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2010;49(1):57-62.
6. Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology.* 1981;5(2):141-63
7. Messenger DE, Driman DK, Kirsch R. Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: implications for future practice and patient outcome. *Hum Pathol.* 2012;43(7):965-73.
8. Seefeld PH, Bargen JA. The spread of carcinoma of the rectum: invasion of lymphatics, veins and nerves. *Ann Surg.* 1943;118(1):76-90.
9. Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. *Histopathology.* 2007;50(1):103-12.

10. Van de Velde CJH, Boelens PG, Borrás JM, Coebergh J-W, Cervantes A, Blomqvist L, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):1.e1-1.e34.
11. Kirsch R, Messenger DE, Riddell RH, Pollett A, Cook M, Al-Haddad S, et al. Venous invasion in colorectal cancer: impact of an elastin stain on detection and interobserver agreement among gastrointestinal and nongastrointestinal pathologists. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(2):200-10.
12. Kojima M, Shimazaki H, Iwaya K, Kage M, Akiba J, Ohkura Y, et al. Pathological diagnostic criterion of blood and lymphatic vessel invasion in colorectal cancer: a framework for developing an objective pathological diagnostic system using the Delphi method, from the Pathology Working Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *J Clin Pathol* 2013;66:551-8
13. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, et al. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Cancer*. 1996;78(11):2313-7.
14. Mori D, Shibaki M, Masuda M, Yamasaki F. Quantitative measurement of venous invasion of colorectal cancer with metachronous liver metastasis. *Histopathology*. 2009;55(6):654-9.
15. Liang P, Nakada I, Hong J-W, Tabuchi T, Motohashi G, Takemura A, et al. Prognostic significance of immunohistochemically detected blood and lymphatic vessel invasion in colorectal carcinoma: its impact on prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):470-7.
16. Suzuki A, Togashi K, Nokubi M, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, et al. Evaluation of venous invasion by Elastica van Gieson stain and tumor budding predicts local and distant metastases in patients with T1 stage colorectal cancer. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(11):1601-7.
17. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(2):385-94.
18. Brown CE, Warren S. Visceral metastasis from rectal carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1938;66:611-21

19. Stewart CJR, Morris M, de Boer B, Iacopetta B. Identification of serosal invasion and extramural venous invasion on review of Dukes' stage B colonic carcinomas and correlation with survival. *Histopathology*. 2007;51(3):372-8.
20. Desolneux G, Burtin P, Lermite E, Bergamaschi R, Hamy A, Arnaud JP. Prognostic factors in node-negative colorectal cancer: a retrospective study from a prospective database. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(7):829-34.
21. Matsumoto K, Nakayama Y, Inoue Y, Minagawa N, Katsuki T, Shibao K, et al. Lymphatic microvessel density is an independent prognostic factor in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(3):308-14.
22. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut*. 2002;51(1):65-9.
23. Fujii T, Sutoh T, Morita H, Yajima R, Yamaguchi S, Tsutsumi S, et al. Vascular invasion, but not lymphatic invasion, of the primary tumor is a strong prognostic factor in patients with colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(6):3147-51.
24. Maughan NJ, Morris E, Forman D, Quirke P. The validity of the Royal College of Pathologists' colorectal cancer minimum dataset within a population. *Br J Cancer*. 2007;97(10):1393-8.
25. Morris M, Platell C, McCaul K, Millward M, van Hazel G, Bayliss E, et al. Survival rates for stage II colon cancer patients treated with or without chemotherapy in a population-based setting. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(8):887-95.
26. Dawson H, Kirsch R, Driman DK, Messenger DE, Assarzagdegan N, Riddell RH. Optimizing the detection of venous invasion in colorectal cancer: the ontario, Canada, experience and beyond. *Front Oncol*. 2014;4:354.
27. Loughrey MB, Quirke P, Sheperd NA. Dataset for Colorectal Cancer Histopathology Reports [Internet]; 2014. Disponible sur :
http://www.rcpath.org/Resources/RCPATH/Migrated%20Resources/Documents/G/G049_ColorectalDataset_July14.pdf
28. Howlett CJ, Tweedie EJ, Driman DK. Use of an elastic stain to show venous invasion in colorectal carcinoma: a simple technique for detection of an important prognostic

factor. *J Clin Pathol.* 2009;62:1021-1025

29. Baumhoer D, Thiesler T, Maurer C A, Huber A, Cathomas G et al. Impact of using elastic stain for detection of venous invasion in the prognosis of patients with lymph node negative colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:741-6
30. Sejben I, Bori R, Cserni G. Venous invasion demonstrated by orcein staining of colorectal carcinoma specimens is associated with the development of distant metastasis. *J Clin Pathol.* 2010;63(7):575-8.
31. Roxburgh CSD, Foulis AK. The prognostic benefits of routine staining with elastica to increase detection of venous invasion in colorectal cancer specimens. *J Clin Pathol.* 2011;64(12):1142.
32. Sato T, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Kajiwara Y, et al. Objective criteria for the grading of venous invasion in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(4):454-62.
33. Shinto E, Tsuda H, Ueno H, Shimazaki H, Yamamoto J, Hase K. Prognostic value of the number and size of venous invasions in pT3 colorectal cancer: a prospective observational study. *World J Surg.* 2014;38(12):3257-64.
34. Stephen A, Brown I, Ellis D, Hawkins N, Hicks S, Hunter A, et al. Colorectal Cancer Structured Reporting Protocol [Internet]; 2012. Disponible sur : <http://www.rcpa.edu.au/Library/Practising-Pathology/Structured-Pathology-Reporting-of-Cancer/Cancer-Protocols/Gastrointestinal/Protocol-colorectal-cancer>
35. De Vries S, Jeffe DB, Davidson NO, Deshpande AD, Schootman M. Postoperative 30-day mortality in patients undergoing surgery for colorectal cancer: development of a prognostic model using administrative claims data. *Cancer Causes Control.* 2014;25(11):1503-12.
36. Morris EJA, Taylor EF, Thomas JD, Quirke P, Finan PJ, Coleman MP, et al. Thirty-day postoperative mortality after colorectal cancer surgery in England. *Gut.* 2011;60(6):806-13.
37. Stewart CJR, Hillery S, Platell C. Caldesmon is useful in demonstrating extramural venous invasion in colorectal carcinomas showing mucinous differentiation. *Pathology.* 2012;44(1):48-51.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : Critères pour la différenciation tumorale des adénocarcinomes coliques [4]

Critères	Différenciation	Grade
> 95% formations glandulaires	Bien différencié	1
50 - 95% formations glandulaires	Moyennement différencié	2
> 0 - 49% formations glandulaires	Peu différencié	3

Annexe 2 : Stade des cancers du côlon et du rectum [3]

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
II	T3, T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Tous T	N1, N2	M0
IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
IIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
IVA	Tous T	Tous N	M1a
IVB	Tous T	Tous N	M1b