

UE12- Appareil respiratoire

Dr Danel (anatomopathologiste)

Mercredi 22 février 2017- 13h30

Ronéotypeuse : Hélène PERNOUD

Ronéoelectrice : Alice COUDERC

Cours n°14

Anatomopathologie (2):

Pathologie tumorale

La prof a précisé qu'il n'y aurait a priori pas de QR sur ce cours puisqu'elle n'est pas en charge de la rédaction de l'examen

Si vous avez des questions, voici son mail : claire.danel@aphp.fr

Les points importants sont précisés sur la dernière page de cours

SOMMAIRE

I- Introduction (épidémiologie) : le cancer du poumon, un enjeu de santé publique

II- Les principaux cancers broncho-pulmonaires

III- Extension locorégionale des cancers broncho-pulmonaires

IV- Rôles de l'anatomopathologiste en pathologie tumorale pulmonaire

A- Diagnostic de cancer face à d'autres pathologies

1. Cytologie
2. Techniques histologiques

B- Etude de la pièce de résection chirurgicale : marge d'exérèse et pronostic (pTNM)

C- Participe par son diagnostic au choix du traitement et aux réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP)

V- Classification TNM (Tumor, Node, Metastasis)

I- Introduction (épidémiologie) : le cancer du poumon, un enjeu de santé publique

C'est le cancer le plus fréquent: il est **en augmentation** mais présente une **évolution différente chez l'homme et chez la femme**

- Aux US : ↓ chez l'homme mais ↑ ++ chez la femme (lié au tabac)
- En France (1980-2000): +54%
 - ♂ +41%
 - ♀ +182%

La mortalité liée au cancer pulmonaire est très importante : **+ d'1 million de décès/an** dans le monde
De plus, si on additionne les 4 cancers les + fréquents (col utérin+ prostate+ sein+ colon) et qu'on le compare au cancer du poumon:

→ leur fréquence est > mais leur mortalité est <<

Le ratio est quasiment égal à 1 (cela signifie qu'on a à peu près : 1 cancer → 1 mort)

Aussi, c'est un cancer profond, qui ne présente pas toujours de symptômes, et est donc souvent diagnostiqué tardivement (découverte par les métastases ++): ce qui explique son mauvais pronostic

Âge moyen en 2012

	♂	♀
Diagnostic	66 ans	65 ans
Décès	68 ans	67 ans

Dans ce type de cancer, le tabac est un facteur de risque majeur: il est impliqué dans **+ de 80%** des cas
En effet, la fumée de tabac contient **plus de 40 substances cancérigènes** (*benzopyrènes, hydrocarbures aromatiques polycycliques, nitrosamines, phénols, polonium 210, arsenic...*)

Il présente plusieurs cibles cellulaires qui permettent de subdiviser le cancer du poumon en 2 types:

→ **Proximal (bronches)**

→ **Distales (bronchioles et alvéoles)**

Avant, le tabac était très fort, du coup les individus n'inhalait que « brèvement »: ainsi on avait surtout des atteintes des bronches proximales (symptomatologie bruyante: gêne à la respiration, toux, crachats...)

Aujourd'hui, on a eu une **modification des cigarettes**: elles comportent moins de nicotine, et ont une granulométrie plus fine grâce aux filtres, ce qui fait que les gens inhalent +
→ Ainsi, on a dorénavant plutôt des atteintes du **parenchyme distal** (qui ne possède pas de nerfs donc on ne ressent pas de douleurs): la découverte sera alors soit fortuite, soit découvert après que le cancer ait envahi un autre site (ex: plèvre, qui elle, est innervée, donc cela sera douloureux)

II- Les principaux cancers broncho-pulmonaires

Il existe 2 grands types de cancers:

- Sarcome: cancer issu du tissu conjonctif (on n'a quasi pas de sarcome primitif dans le poumon)
- **Carcinome**: tumeur **maligne** se développant à partir d'un **épithélium**, et peut être de 2 grands types:

→ Carcinome épidermoïde

→ Adénocarcinome

→ (et celui à petites cellules, mais ce ne sont pas les seuls!)

Il y a 2 éléments en faveur d'un diagnostic de cancer: le **bouleversement de l'architecture** et la présence de **cellules anormales** (mitoses++, noyau + gros...)

	Non à petite cellules (>80%)		Carcinome à petites cellules
	Adénocarcinome Glandulaire	Carcinome Epidermoïde Malpighien (≈ épithélium peau)	Neuroendocrine
Fréquence	30-40%, en ↗	30%	15-20%
Causes	Tabac Autre (ex pop asiatique) /!\ c'est le + fréquent des carcinomes chez le non-fumeur	Tabac+++ (ou expositions à composants toxiques en milieu professionnel mais + rare aujourd'hui)	Tabac+++
Carcinogénèse	Parenchyme glandulaire distal ↓ Adénocarcinome	Parenchyme glandulaire proximal : épithélium cylindrique cilié permettant de faire monter mucus ↓ Métaplasie malpighienne pseudo stratifié → toux, lésions précoce +/- réversibles ↓ Dysplasie Inactivation de gènes et mutation épigénétique: cellules atypiques++ ↓ Carcinome épidermoïde in situ (ne passe pas mb basale) puis infiltrant le chorion (accès lymphatique, vaisseaux)	Cellule bronchique proximale pluripotente (encore mal caractérisée) ↓ Carcinome à différenciation neuroendocrine
Evolution	- Variable, assez lente (dépend du type cellulaire) - Diffusion métastatique rapide	- Assez lente, locale ++ (ganglions) obstruction bronchique progressive → infections (pneumonie résistante aux antibio, hémoptysies) - Métastases + tardives	- Rapide, et agressif ++ - Extension locorégionale et diffusion métastatique rapide (foie, surrénales, os, SNC)
Autres caractéristiques	Diagnostic différentiel → métastase pulmonaire d'un autre adénocarcinome (sein ++ chez fumeuse), colon...): marqueurs pour savoir si primitif ou pas (traitements ≠)	Nodules pas forcément visibles au scanner → fibroscopie bronche	Souvent syndrome cave : écrasement médiastin → turgescence vaisseaux, figure gonflée
Description (marqueurs IHC)	-Différenciation glandulaire +/- - Polymorphisme : architecture acineuse, papillaire, solide..	Différenciation malpighienne +/- : - Ponts d'union et/ou synthèse de kératine - Enroulement cellulaire - Nécrose tumorale ++ (cavitation)	Différenciation neuroendocrine - Cellules ++ (petite taille, cytoplasme -) - Mitoses +++ - Nécrose
Traitement	-Chimio-sensibilité modérée (variable) -Pronostic lié aux possibilités d'exérèse chir. (bonne indication car périph') - Dèv thérapies ciblées ++ (biologie moléculaire : blocage multiplication tumorale) car possibles mutations (ex EGF-R) : comprimés (moins contraignant et agressif que chimio mais parfois résistance)	- Peu chimiosensible -Pronostic lié aux possibilités d'exérèse chirurgicale	-Chimio-sensibilité initialement élevée -Pronostic péjoratif ++ (pas d'opération)

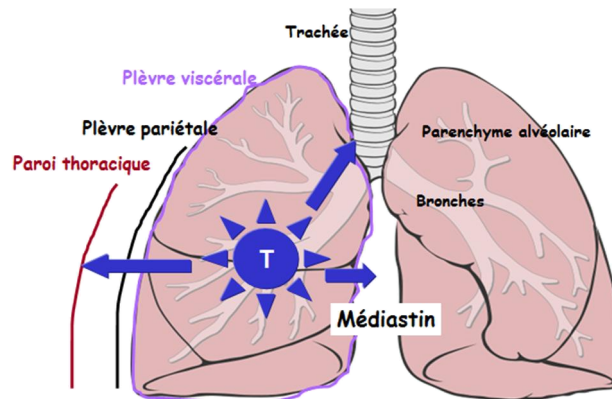
NB : -Traitement sur 100 personnes avec un cancer : 15 opérables (pas de métastase, pas de complications trop importantes comme l'insuffisance respiratoire, et dépend de la localisation tumorale)

-Cancer primitif : c'est-à-dire initialement présent dans le poumon (contrairement à une métastase)

-Métaplasie : présence d'un épithélium normal mais sa position est anormale.

III- Extension locorégionale des cancers bronchopulmonaires

NB: Locorégional= relatif à toute une région du corps



Le cancer du poumon peut s'étendre vers :

- la paroi thoracique aux alentours
- la plèvre viscérale : contient beaucoup de lymphatiques (et c'est donc assez douloureuse)
- la plèvre pariétale
- le médiastin et ses ganglions, et notamment au niveau:
 - du sternum : en avant
 - des corps vertébraux/du rachis : en arrière
 - du défilé cervico-thoracique : en supérieur
 - du diaphragme : en inférieur
 - de la plèvre médiastinale : en latéral

Le médiastin est défini comme l'espace médiosthoracique interpulmonaire

- les bronches
- peut aller jusqu'aux vertèbres en postérieur

On peut, parfois, retirer certains ganglions ou certaines parties du poumon si un seul site est atteint : on réalisera ensuite une radiothérapie aux abords de la zone excisée afin de s'assurer que toutes les cellules cancéreuses ont été éliminées

Il existe une forme particulière de cancer pulmonaire qui au lieu d'envahir le poumon en région thoracique, monte vers l'apex pulmonaire (au niveau du creux sous claviculaire) : c'est le syndrome de Pancoast-Tobias. Il ne se retrouve que chez les fumeurs

A propos des ganglions :

A l'état normal, les ganglions médiastinaux sont noirs, tandis qu'ils prennent une coloration blanche lorsqu'ils sont tumoraux

En pratique, si un ganglion est supérieur à 1cm, on conclue à une adénopathie et on suspecte une métastase

C'est l'**extension ganglionnaire** qui permet de déterminer le **stade** du cancer, et de donner un **pronostic**

IV- Rôles de l'anatomopathologiste en pathologie tumorale pulmonaire

L'anatomopathologiste a un rôle fondamental en cancérologie. En effet, une preuve microscopique du cancer est indispensable avant d'entamer une chimiothérapie ou une radiothérapie, même si tout porte à croire que le patient est bel et bien atteint d'un cancer : il faut absolument attendre le diagnostic avant d'entamer la prise en charge

La prof a donné l'exemple d'un patient qui a été traité par radiothérapie car tous les signes qu'il présentait menaient à diagnostiquer un cancer, alors qu'il s'agissait en fait d'une tuberculose

A- Diagnostic de cancer face à d'autres pathologies

Les prélèvements tissulaires et cellulaires sont indispensables au diagnostic pré-thérapeutique, afin de savoir si on peut faire une **exérèse** sur le patient, ou s'il est **inopérable**. Ils s'effectuent par abord direct soit sous contrôle endoscopique, pour les conduits « accessibles » (tube digestif, bronches, vessie) soit guidée par échographie pour les organes profonds (poumon, foie, pancréas, ganglion)

Il en existe différents types, qui peuvent être cytologiques ou histologiques :

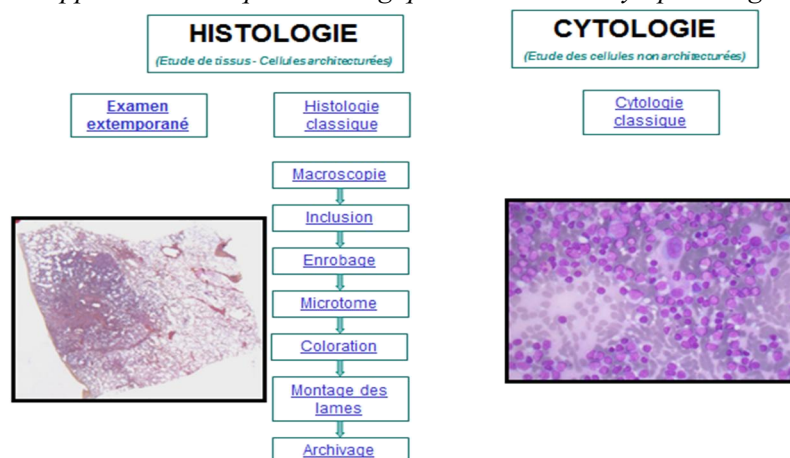
❖ **Biopsie par abord direct de la tumeur**

Peut se faire par bronchoscopie, par ponctions transpariétales (=trans-thoraciques) radioguidées ou par la chirurgie

❖ **Biopsie par abord direct des métastases (pleurales, ganglionnaires)**

Peut se faire par ponction pleurale, par ponction ganglionnaire sous échographie (EBUS) ou par biopsie ganglionnaire par médiastinoscopie (rare)

Rappel des techniques histologiques en anatomo-cytopathologie



La **cytologie**, c'est l'examen microscopique rapide, peu coûteux et à bon rendement de cellules isolées ou en petits amas qui sont ensuite étalées sur lame et colorées. Elle permet de distinguer des cellules malignes de cellules bénignes, ou encore de caractériser un processus inflammatoire ou infectieux. Néanmoins, cette technique présente 2 inconvénients majeurs

- Le stockage est limité (<1 mois pour les liquides)
→ Cependant, si le matériel est abondant, on peut récupérer des cellules après centrifugation, puis en faire des blocs de paraffine (=cytoblocs) que l'on peut ainsi stocker pour des analyses complémentaires (marquage immunohistochimique, biologie moléculaire)
- La mauvaise visualisation de l'architecture : difficulté à typer la tumeur

A garder dans un coin de la tête: il existe un type de cancer de la plèvre, le mésothéliome pleural malin (cancer primitif), que l'on retrouve surtout chez des gens qui ont été en contact avec l'amiante

En cytologie, les cellules en suspension dans un liquide peuvent provenir :

- D'une aspiration bronchique
- D'un lavage broncho-alvéolaire (LBA)
 - Introduction par fibroscopie bronchique d'un liquide dans les poumons, qu'on récupère ensuite pour l'analyser
 - Chez les fumeurs :
 - Il varie entre le gris et le noir
 - On retrouve des macrophages à cytoplasme plus foncé que de normale
 - Dans les adénocarcinomes, on trouve des grosses cellules irrégulières= cellules cancéreuses
- D'un épanchement pleural
 - Il peut être uni ou bilatéral, infectieux, hémorragique, réactionnel, tumoral
 - On l'extrait par cytoponction
 - Peut avoir plusieurs aspects/couleurs
 - La plèvre est un site fréquent de métastases*
- D'une cytoponction par échocytoscopie bronchique

Techniques histologiques :

-**Biopsie bronchique**: on utilise un fibroscope pour observer l'arbre bronchique, puis on peut prélever un fragment d'aspect anormal (bourgeon endoluminal d'aspect tumoral)
Il faut immédiatement le mettre dans le formol (car la biopsie est très petite, donc elle se dessècherait vite) et on l'envoie en anatomopathologie pour analyse

- Sur une biopsie bronchique normale, on observe un épithélium pseudo-stratifié, avec des cellules ciliées, une membrane basale fine, un chorion, du muscle lisse, des glandes
- Dans le cas d'un granulome, on a un amas de cellules géantes multinuclées
- Dans le cas d'un carcinome épidermoïde, on peut constater une réelle anarchie architecturale

-**Biopsie transbronchique**: prélèvement parenchyme pulmonaire au travers de la paroi bronchique

- **Echocytoscopie bronchique (EEB/EBUS)** : prélèvement du contenu des ganglions médiastinaux via le fibroscope (on fait passer une aiguille)

-**Ponction transpariétale radioguidée**: on obtient une carotte qui permet une analyse précise

B-Etude de la pièce de résection chirurgicale : marge d'exérèse et pronostic (pTNM)

Les **pièces opératoires** sont utilisées lors d'un **examen extemporané** sur tissu **frais** (15mn, rapide) durci par congélation en peropératoire

Cette technique **oriente le geste chirurgical et thérapeutique** en apportant une preuve diagnostique, en témoignant de métastases ganglionnaires ou encore en vérifiant les limites d'exérèse

Les anatomopathologistes doivent bien analyser les berges de la résection afin de vérifier que le chirurgien est bien passé en zone saine, et que la tumeur a été enlevée dans sa totalité (s'il en a laissé: on fait une radiothérapie locale)

Cependant, cette technique présente des contraintes techniques et des limites. En effet, le risque d'erreur de 5% atteste de la qualité non optimale de cet examen. De plus, elle peut entraîner des altérations tissulaires définitives

Ainsi, l'examen extemporané est moins fiable que le **diagnostic définitif**, qui sera le seul examen à prendre en compte (au cours duquel on confirmera/infirmera l'examen extemporané) : ce n'est **pas** un diagnostic rapide mais il permet d'orienter le geste du chirurgie

Sur chaque pièce opératoire, on procède à une **étude** dite « **sémiologique** » :

1. On étudie son aspect **macroscopique** (après fixation d'au moins 24h au formol) et notamment :

- Sa taille, sa couleur, sa consistance, sa situation, son aspect
- Les limites de la résection
- D'éventuelles lésions à distance

On effectue différents prélèvements sur la pièce fixée, que l'on reporte ensuite sur un schéma : au niveau de la tumeur, du tissu péritumoral et au niveau des limites de résection. Ensuite, on **sélectionne les prélèvements** que l'on envoie en anatomopathologie pour des analyses plus poussées dans le but d'établir le **pTNM** (*abordé dans la suite du cours*) et la **qualité de l'exérèse**

2. On effectue une analyse **microscopique** qui comprend :

- Fixation au formol
- Inclusion en paraffine après déshydratation
- Coupe et coloration HES

Le diagnostic est plus facile à réaliser sur une pièce opératoire que sur un petit prélèvement

Il est important pour l'anatomopathologiste d'avoir des **renseignements cliniques rigoureux ++** joints avec la pièce opératoire car cela lui permet d'orienter son analyse

*NB++ : Les colorations en **cytologie** sont faites par le **MGG** (lames séchées non fixées) et le **Papanicolaou** (lames séchées fixées) alors qu'en histologie, on utilise la coloration HES*

3. Diagnostic et synthèse par rédaction du **contre-rendu opératoire**, qui doit comporter :

- La localisation de la pièce
- La taille et le nombre de pièce(s)
- Le nombre de ganglions proximaux atteints
- Le nombre de ganglions distaux/médiastinaux atteints
- L'existence ou non d'autre tumeur
- Le type histologique

Il permet d'établir le **pTNM** (pathological TNM), d'affirmer le diagnostic de malignité, de donner des **éléments pronostiques**, et d'affiner le **ciblage thérapeutique**

C- Participe par son diagnostic au choix du traitement et aux réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP)

Dans le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNPC), on a pu identifier la croissance rapide du taux d'**anomalies moléculaires** (*EGF-R, K-RAS.*) : ainsi, on recherchera systématiquement des anomalies moléculaires chez les patients qui ne sont pas déjà sous traitement locorégional. Certaines de ces anomalies répondent bien aux thérapies ciblées, notamment celles qui touchent l'EGF-R.

Ces anomalies sont recherchées en biologie moléculaire, qui est fondamentale pour récolter les informations d'une thérapie ciblée mise en place. L'anapathologiste, lui, a un rôle crucial dans la gestion du tissu tumoral, la recherche de biomarqueurs en immunohistochimie et permet de faire l'interface avec la biologie moléculaire.

Aussi, il participe au choix du traitement : radiothérapie, chimiothérapie, thérapies ciblées.

De plus, **70% des CBNPC** sont **diagnostiqués à un stade inopérable** alors qu'on sait qu'il n'y a que la chirurgie qui puisse les guérir.

V- Classification TNM (Tumor, Node, Metastasis)

La prof a précisé plusieurs fois que le TNM n'était pas à "apprendre" par coeur, mais qu'il fallait comprendre son intérêt et comment on l'évalue (je le mets quand même assez détaillé car elle en a malgré tout pas mal parlé)

La classification TNM est une classification internationale, qui concerne la plupart des cancers et est adaptée à chaque organe. Elle permet d'**évaluer l'extension de la tumeur** (via l'indice **pTNM**) et est donc un **outil pronostic** important (++) , qui permet aussi d'**adapter le traitement** du patient (radiothérapie, chimiothérapie..)

- T : taille et extension de la tumeur
 - T0 : pas de tumeur primitive
 - Tis : carcinome in situ
 - T1 à T4 : dimension ou extension de la tumeur

- N : métastases ganglionnaires= nombre/siège des ganglions envahis (de N0 à Nx)
 - N0 : pas de ganglion envahis
 - N1 : ganglions envahis à proximité de la tumeur
 - N2 : ganglions envahis du même côté que la tumeur
 - N3 : ganglions envahis du côté opposé à la tumeur

- M : métastases à distance (++ os, cerveau, foie, surrénales)
 - M0 : pas de métastase
 - M1a et M1b : métastases à distance
 - Mx : métastases non évaluables

A retenir :

- Les principaux types histologiques de cancers du poumon
- Les différents modes de prélèvements et différences de sensibilité de ces différentes méthodes selon la topographie/taille de la tumeur
- L'importance des critères histologiques et cytologiques
 - Echantillons de taille suffisante et de bonne qualité
 - Fixation correcte
 - Renseignements cliniques indispensables ++ : permet de cibler l'examen de l'anapath
- Le rôle du pathologiste dans la prise en charge du patient (diagnostic, ciblage du traitement, gestion du prélèvement pour la biologie moléculaire, classification TNM, pronostic)