

UE 12 Appareil Respiratoire

Anatomie pathologique

20, 22 février 2017

Cours 1 (Dr Aurélie CAZES)

- **Bronche normale et pathologique**

Asthme, BPCO, Emphysème

- **Parenchyme normal et pathologique**

Pneumonie commune, virale, tuberculose, pneumoconiose

- **Pathologie vasculaire**

Embolie et infarctus pulmonaire

Cours 2 (Dr Claire Danel)

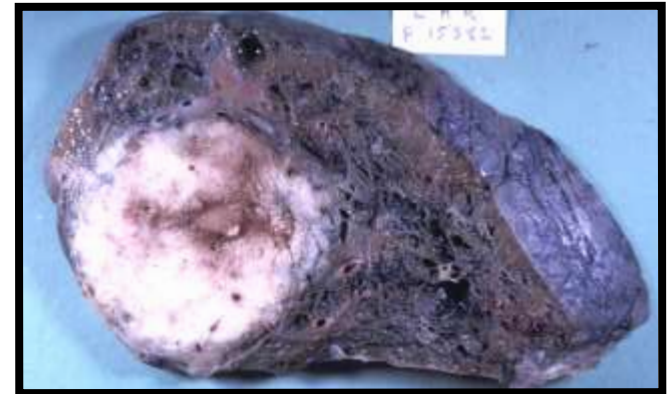
- **Pathologie tumorale**

L2- UE12 - Appareil Respiratoire

Anatomie pathologique

Pathologie tumorale

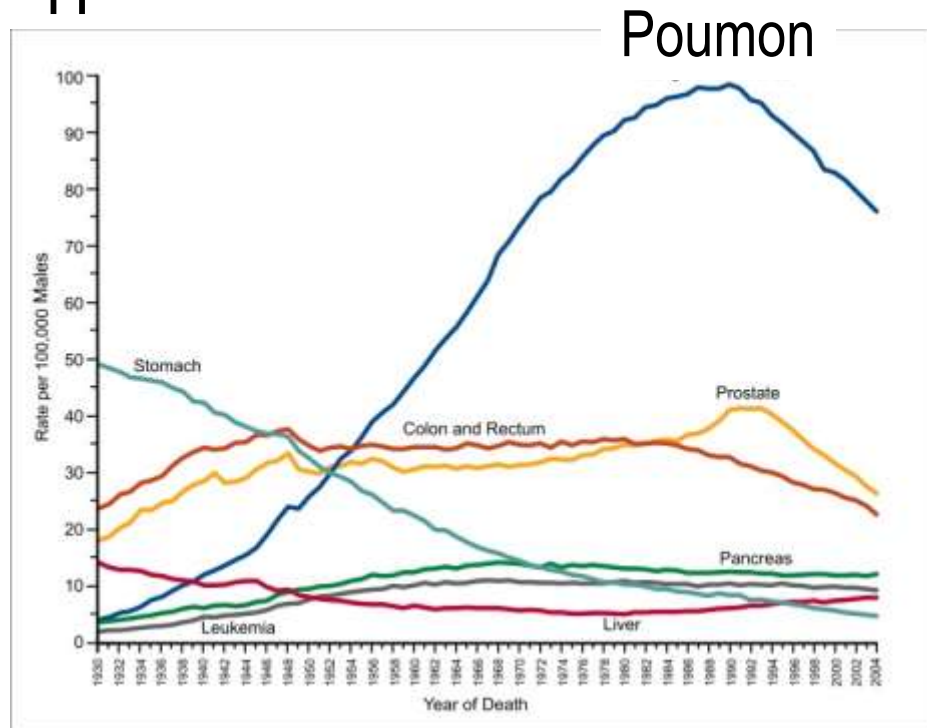
- Introduction/épidémiologie
- Principaux types de cancers pulmonaires
- Rôle du pathologiste pour le diagnostic
 - cytologie
 - prélèvements biopsiques
 - pièce opératoire
- Classification TNM



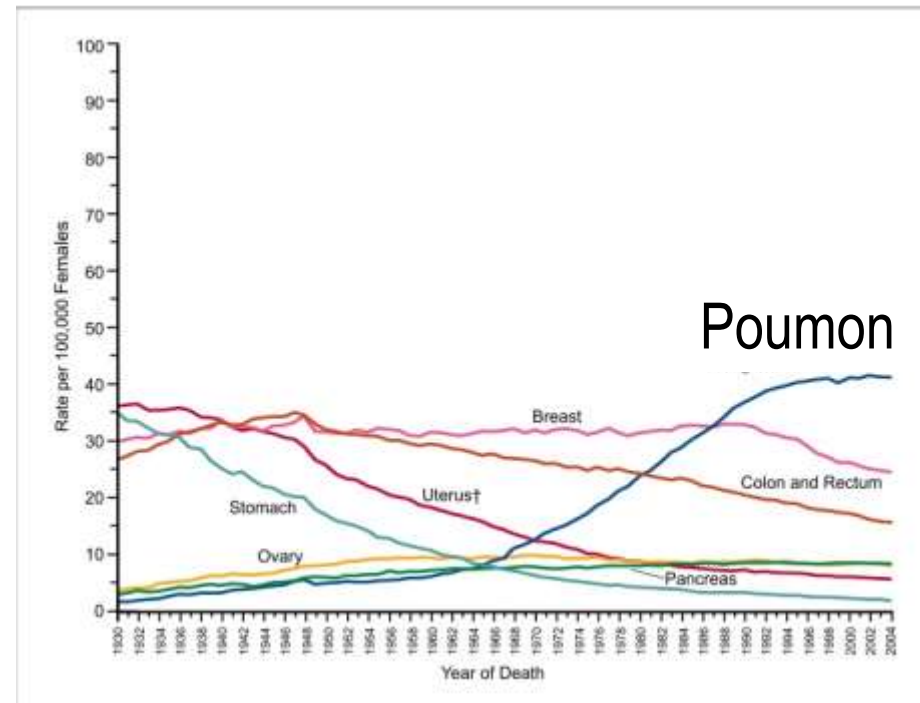
Cancer du poumon = enjeu de santé publique

Plus d'un million de décès/an dans le monde

H



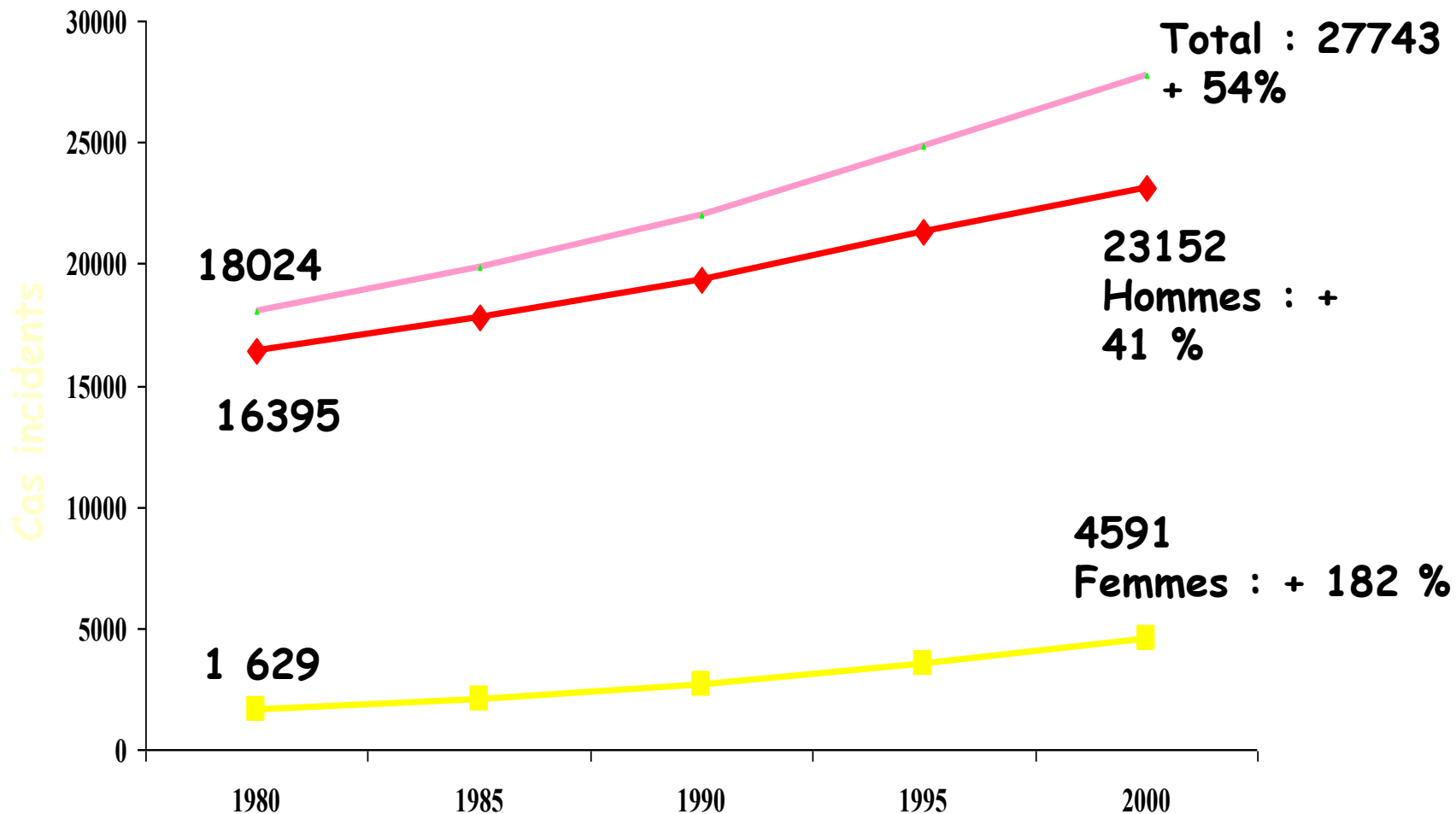
F



Taux de décès par cancer aux USA de 1930 à 2004

Cancer du poumon = enjeu de santé publique

En France, entre 1980 et 2000



Cancer du poumon = enjeu de santé publique

Cancer de mauvais pronostic:

- **Âge moyen au diagnostic en 2012** : 66 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme.
- **Âge moyen au décès en 2012** : 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme.

Cancer du poumon et tabac



Tabagisme responsable de **+ de 80%** des cancers du poumon,

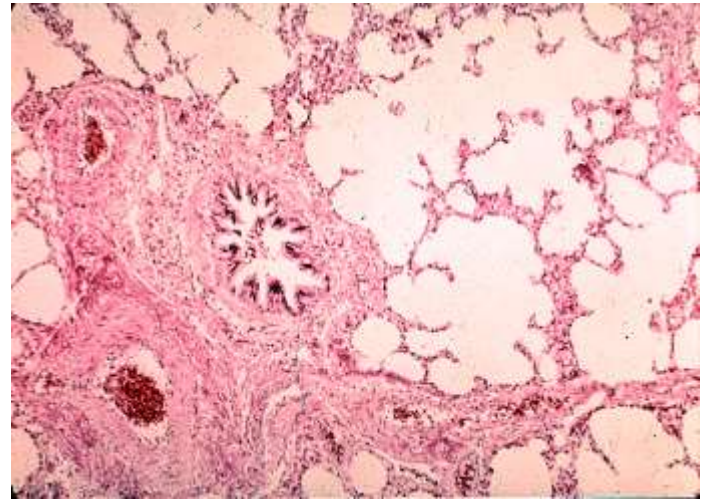
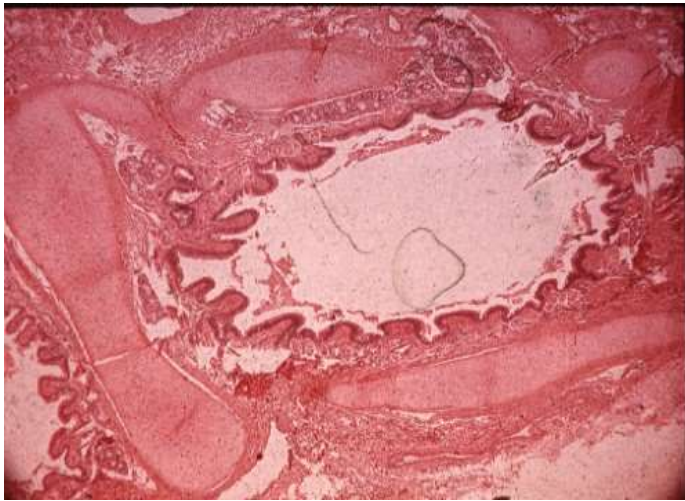
Fumée de tabac = plus de **40 substances cancérigènes**

(benzopyrènes, hydrocarbures aromatiques polycycliques, nitrosamines, phénols, polonium 210, arsenic...).

Cancer du poumon et tabac

Cibles cellulaires :

- proximales (bronches)
- distales (bronchioles et alvéoles)

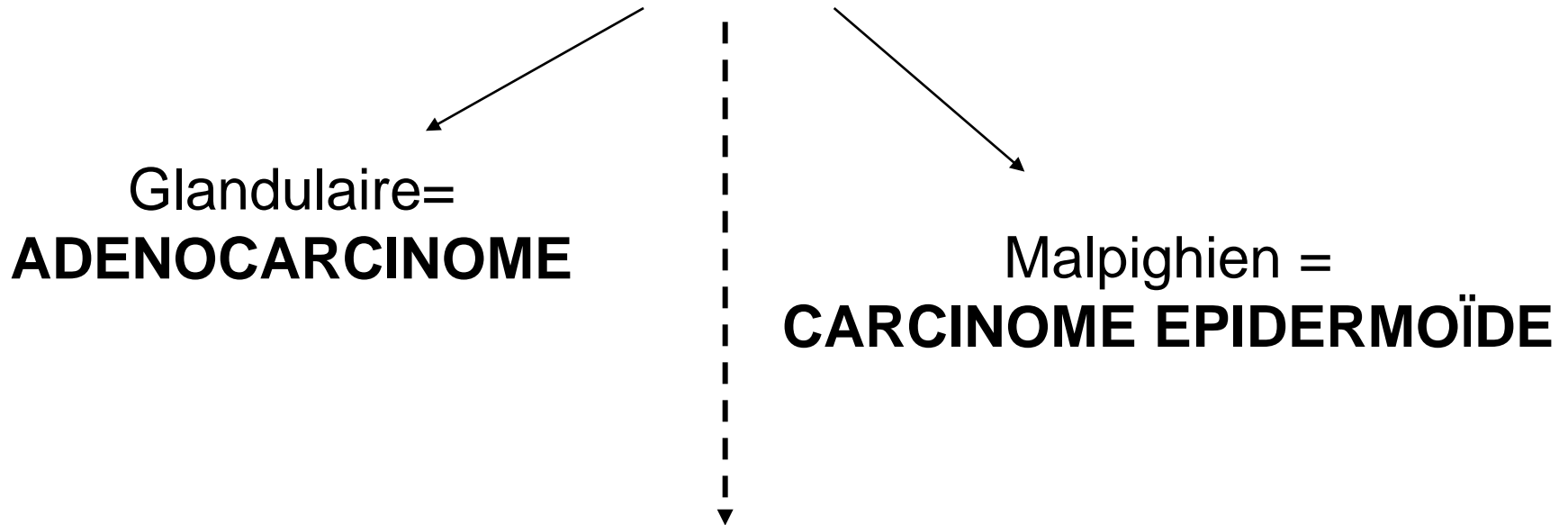


La modification des cigarettes (contenu en nicotine, granulométrie réduite par les filtres) a entraîné un déplacement vers la périphérie des cibles de la fumée de tabac

Principaux cancers broncho-pulmonaires

Tumeur maligne se développant à partir d'un **épithélium** =

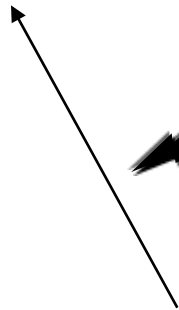
CARCINOME



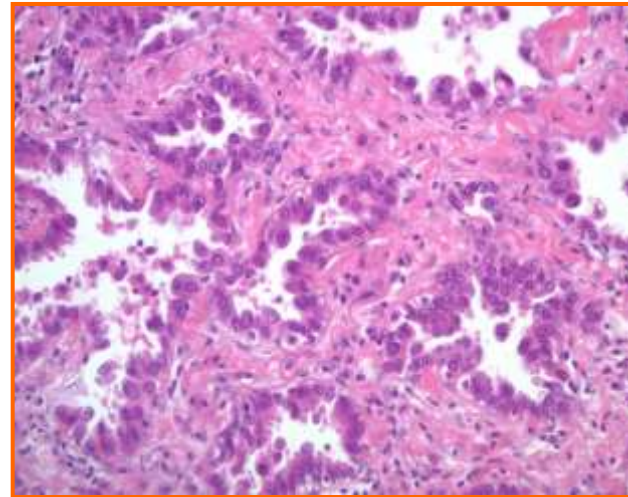
*Autres types de carcinomes
ex: carcinomes neuroendocrines...*

Principaux cancers broncho-pulmonaires

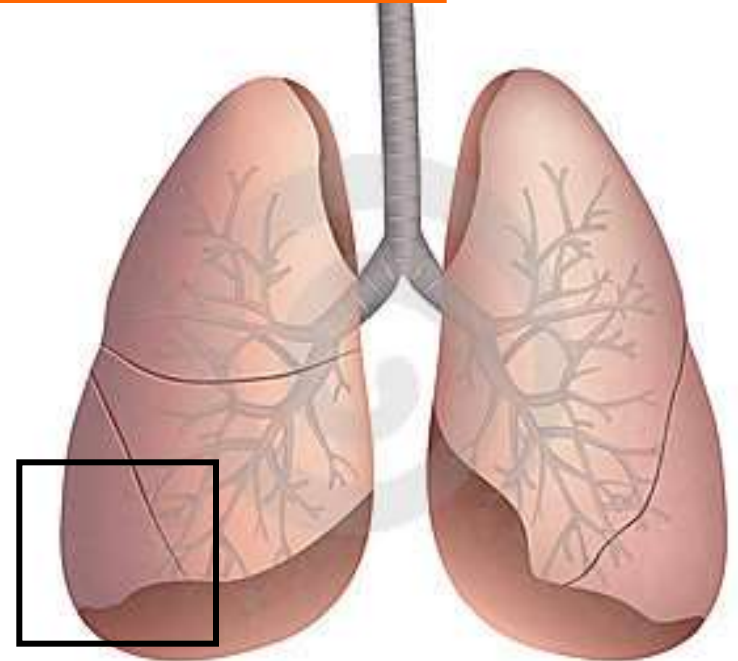
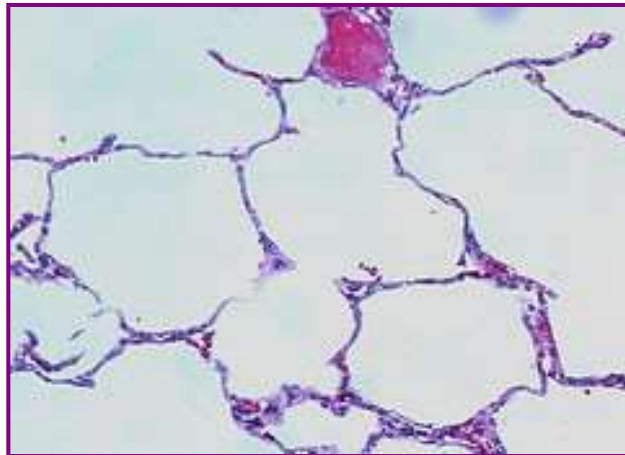
Adénocarcinome (30-40%)



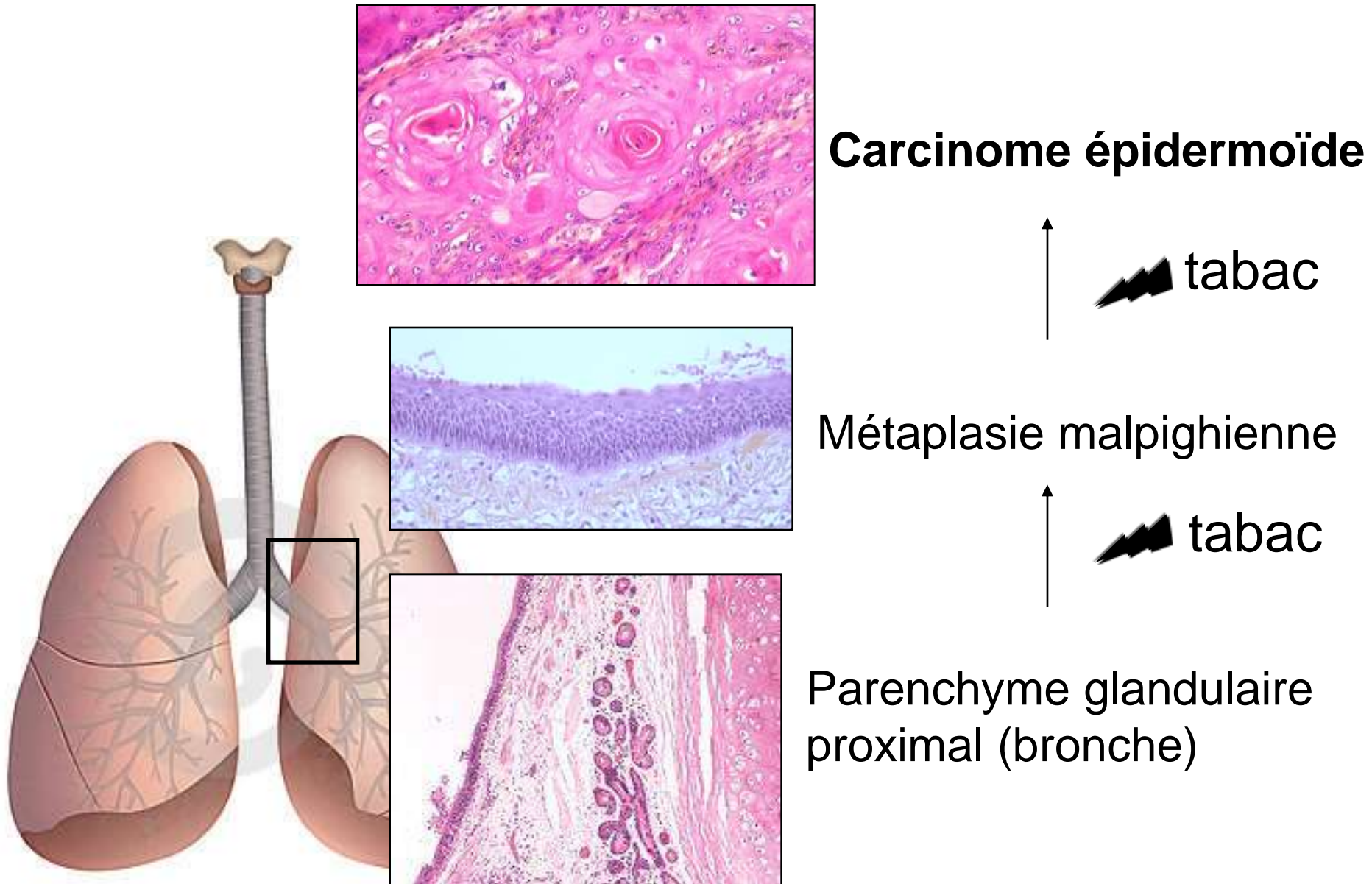
Tabac,
Autre



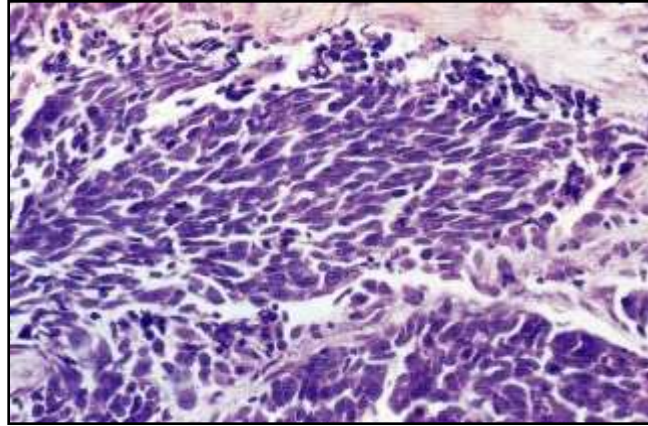
Parenchyme distal (glandulaire)



Principaux cancers broncho-pulmonaires



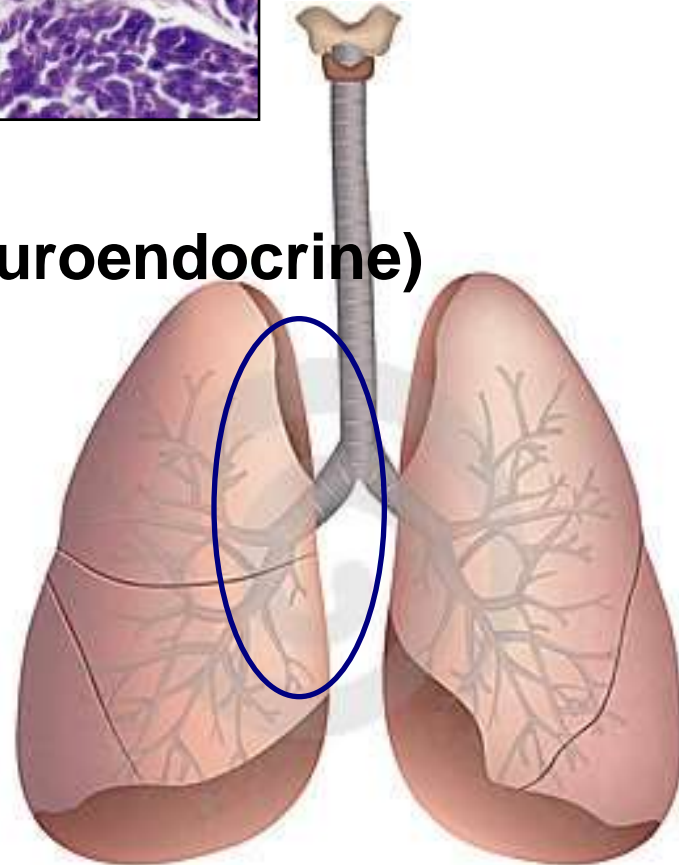
Principaux cancers broncho-pulmonaires



Carcinome à petites cellules
(Carcinome à différenciation neuroendocrine)
15-20%



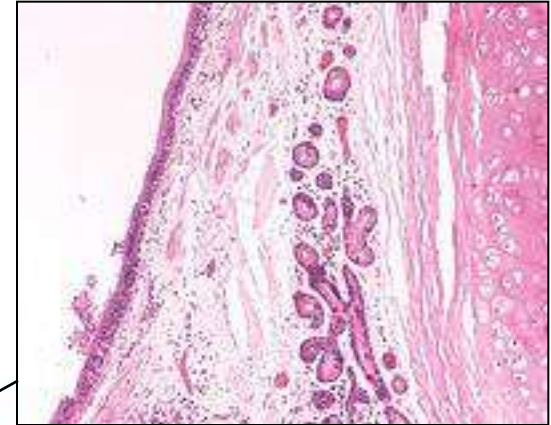
Cellule bronchique pluripotente
(encore mal caractérisée...)



Principaux cancers broncho-pulmonaires

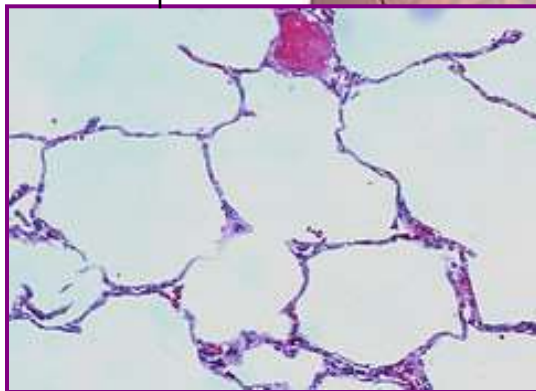
Tabac +++

Carcinome à petites cellules
15%

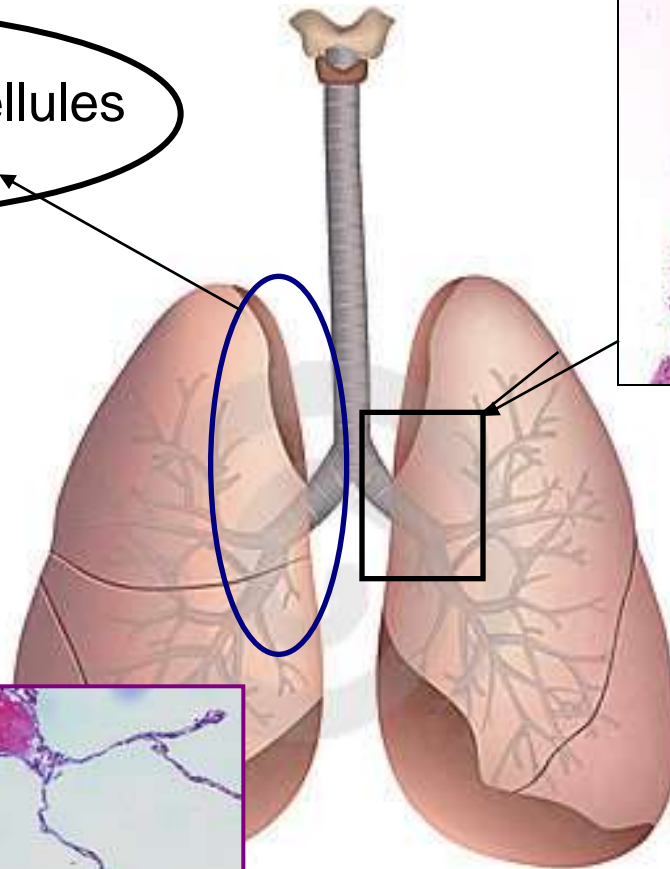


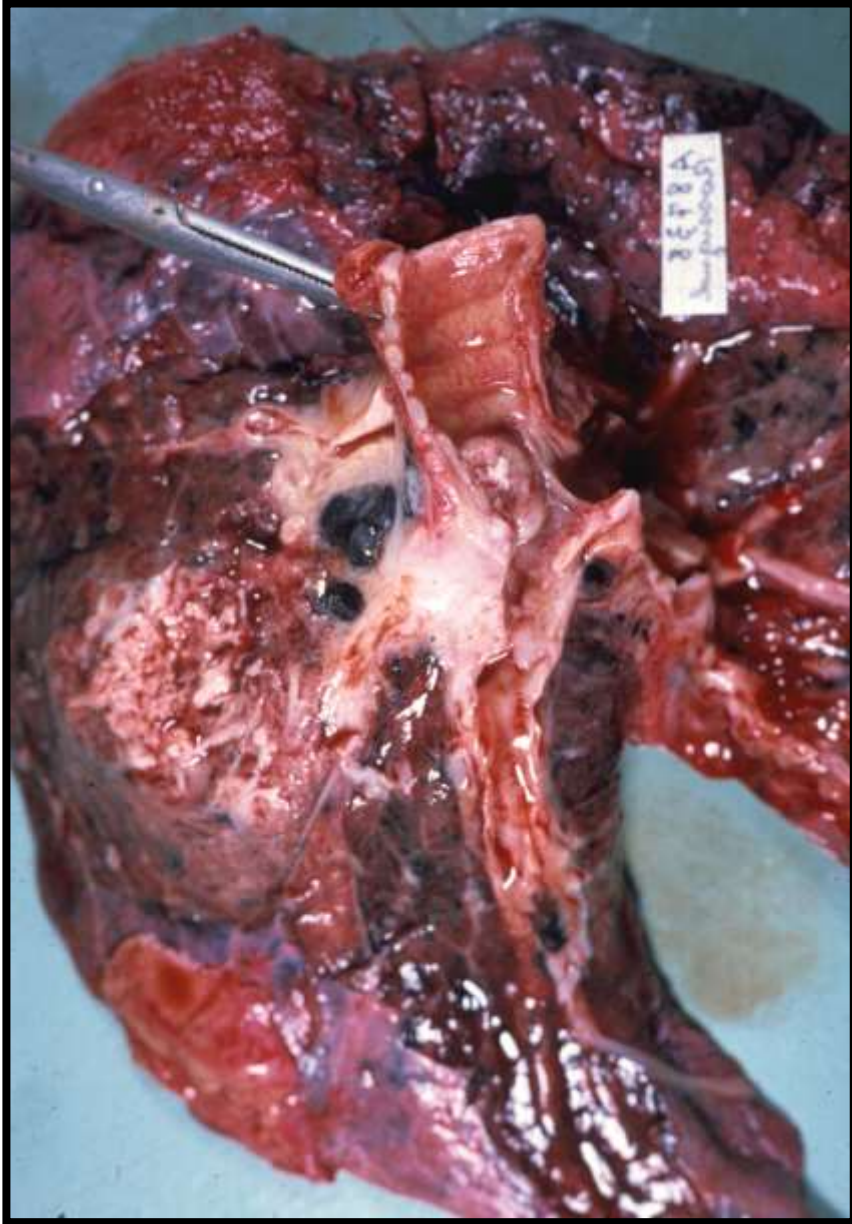
Carcinome épidermoïde

Adénocarcinome



Carcinome « non à petites cellules »
>80%





Carcinome épidermoïde

Tumeurs souvent proximales,
développées à partir d'une bronche

Obstruction bronchique progressive

Hémoptysies

Nécrose tumorale fréquente
(cavitation)

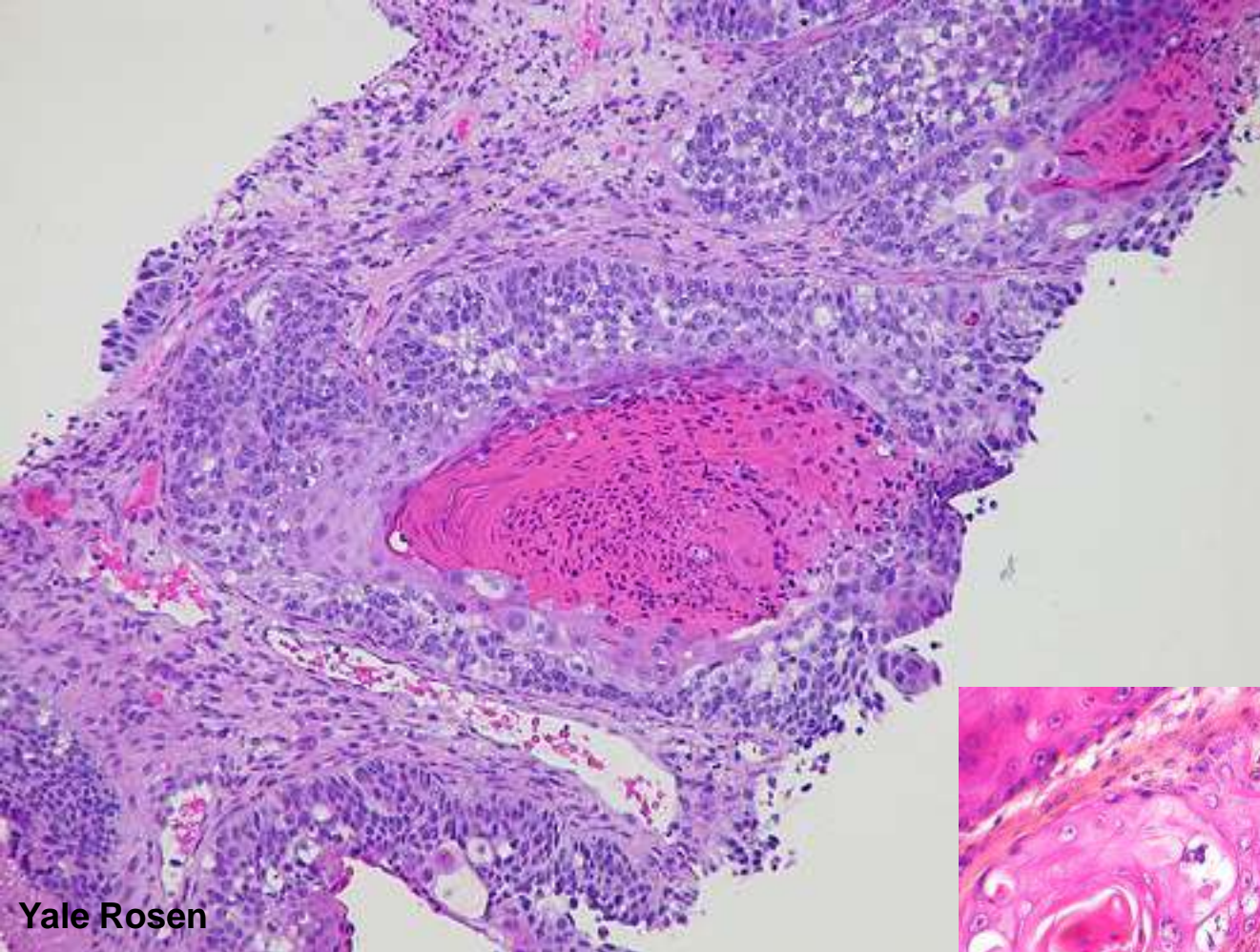
Evolution assez lente, surtout par
extension directe aux structures
avoisinentes

Métastases plus tardives

Tumeurs peu chimio-sensibles dont le
pronostic est surtout lié aux
possibilités d'exérèse chirurgicale.

Carcinome épidermoïde

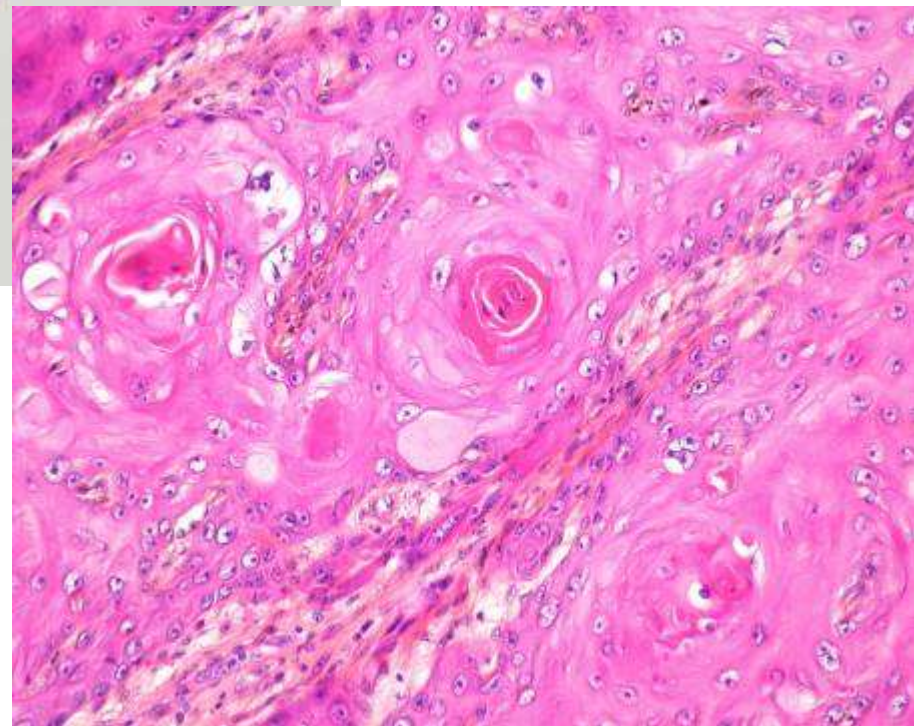




Carcinome épidermoïde

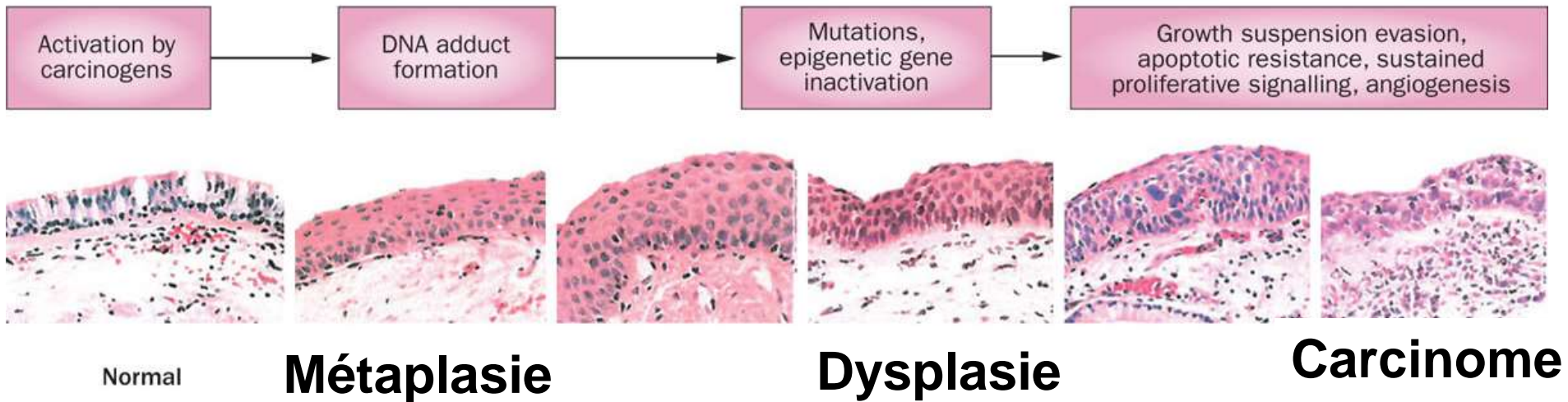
Yale Rosen

Tumeur maligne épithéliale présentant des signes de différenciation malpighienne (ponts d'union et /ou synthèse de kératine)



Carcinome épidermoïde

Carcinogénèse multi-étapes



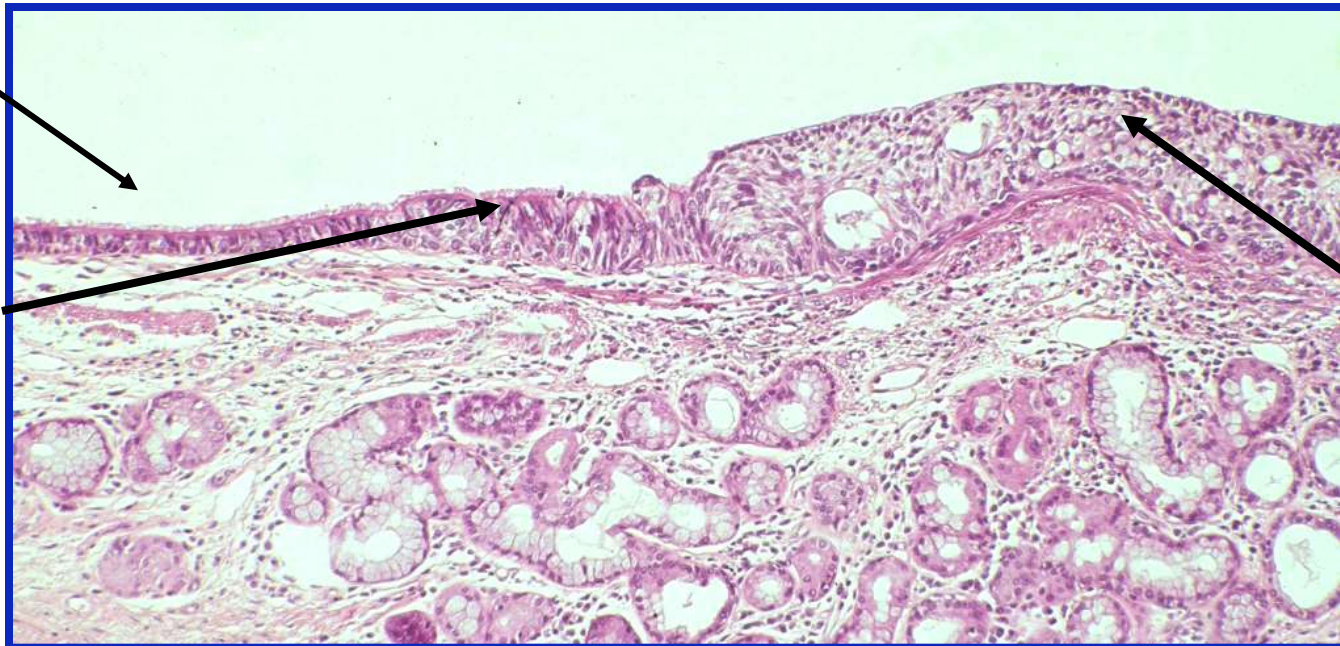
Carcinome épidermoïde

Carcinogénèse multi-étapes

- Lésions précoces +/- réversibles

Épithélium
respiratoire
normal

dysplasie



CIS

Adénocarcinome



Tumeurs périphériques,

Fréquence en augmentation

Evolution peut-être assez lente,

Extension le plus souvent
par diffusion métastatique.

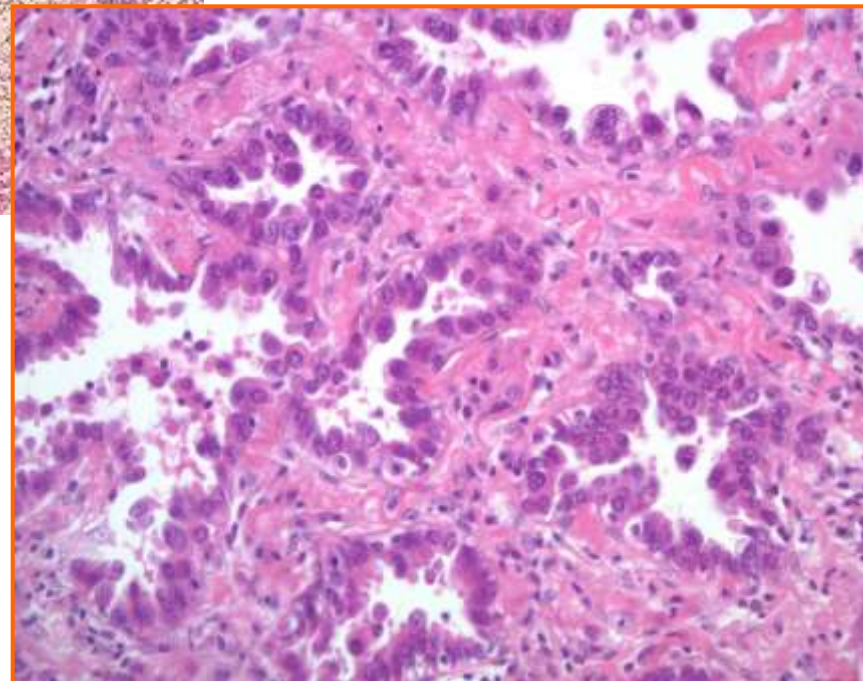
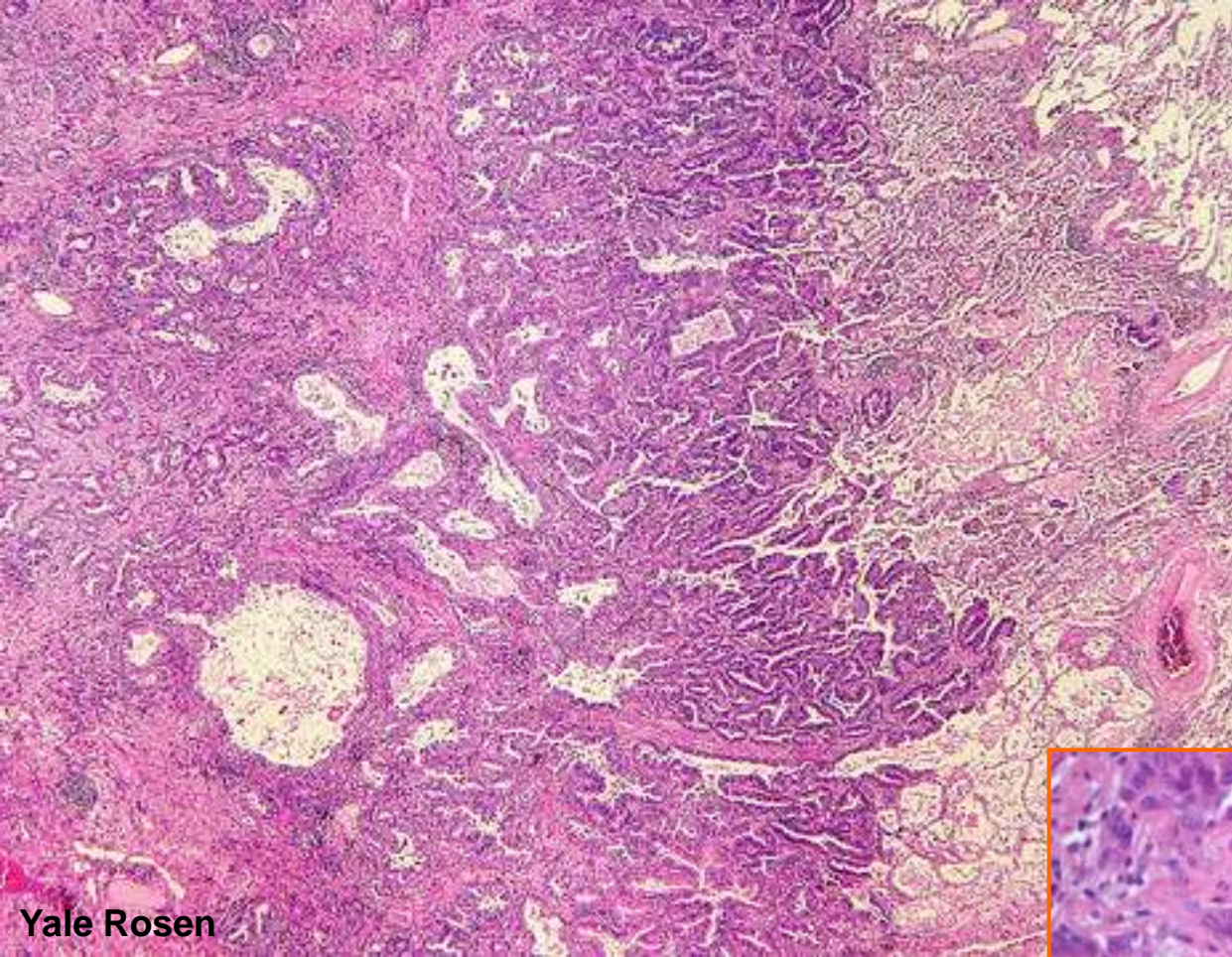
Chimiosensibilité modérée

Pronostic lié aux possibilités
d'exérèse chirurgicale

Développement ++ de
thérapies ciblées

Type le plus fréquent chez les
non fumeurs

Adénocarcinome

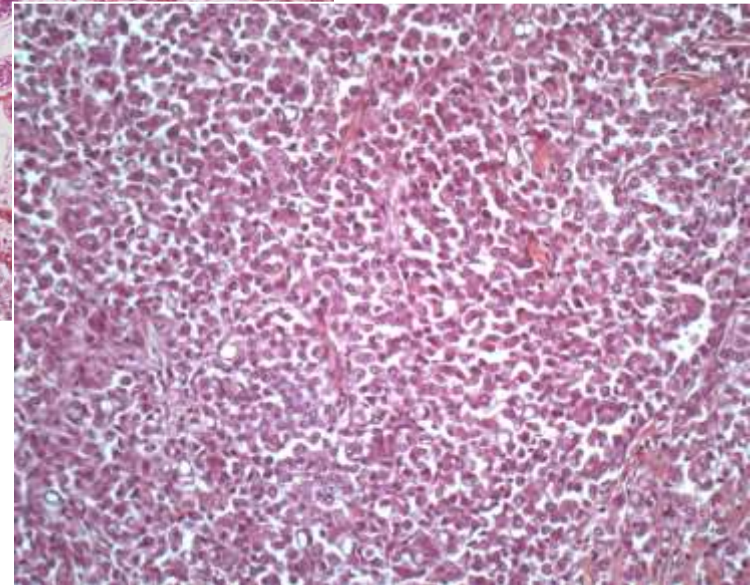
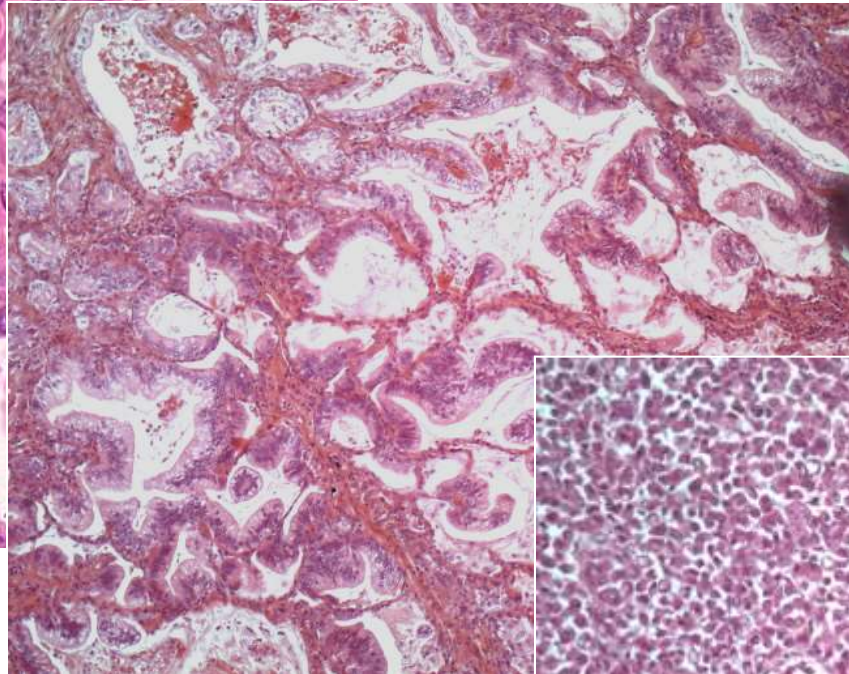
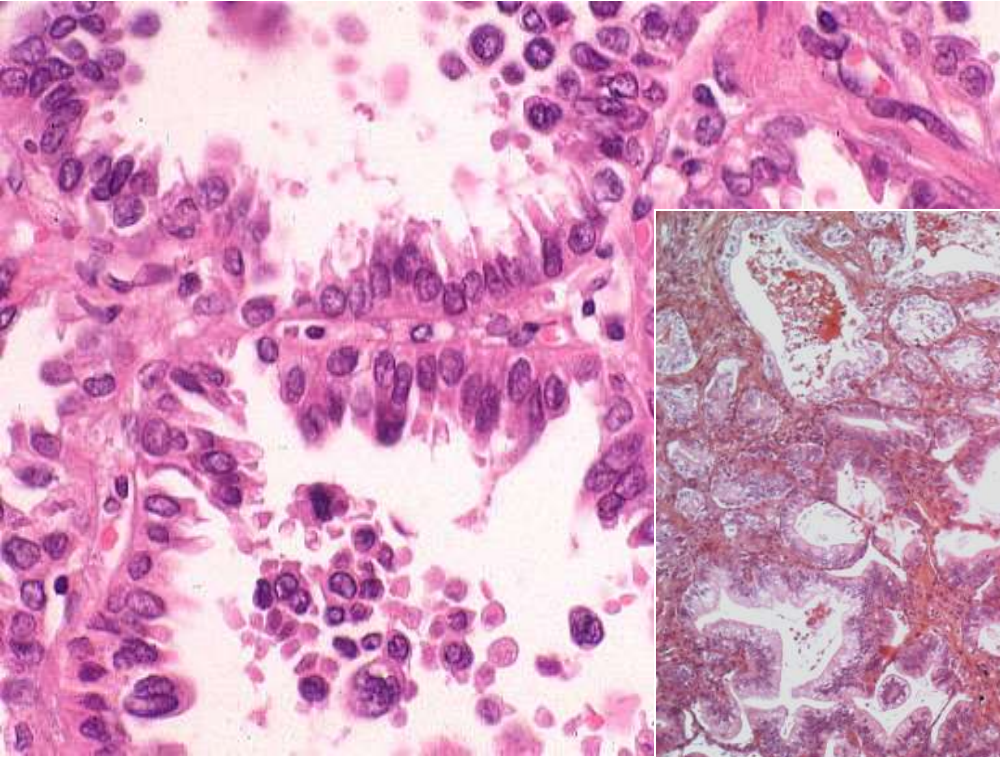


Différenciation glandulaire variable

Architecture acineuse, papillaire,
solide...

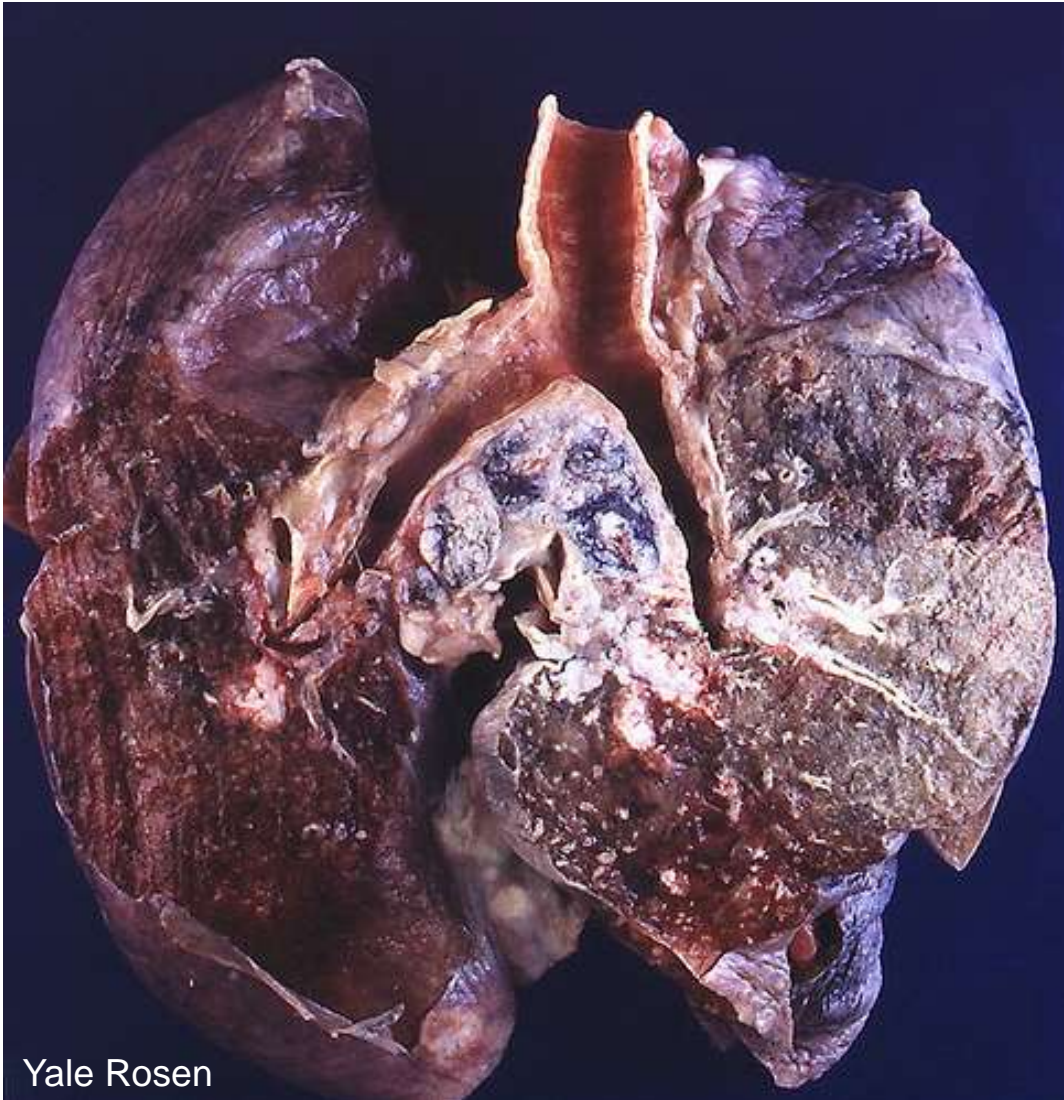
Biologie moléculaire utile au ttt ciblé

Polymorphisme des adénocarcinomes pulmonaires



Attention:
diagnostic différentiel= **métastase**
pulmonaire d'un adénocarcinome
d'autre origine (sein, colon....)

Carcinome à petites cellules



Yale Rosen

Tumeurs proximales,
infiltrantes,
forte potentialité invasive

Extension loco-régionale
Diffusion métastatique
(foie, surrénales, os,
système nerveux central)
précoce.

Chimio-sensibilité
initialement élevée,

Pronostic très péjoratif

Carcinome à petites cellules (CPC)

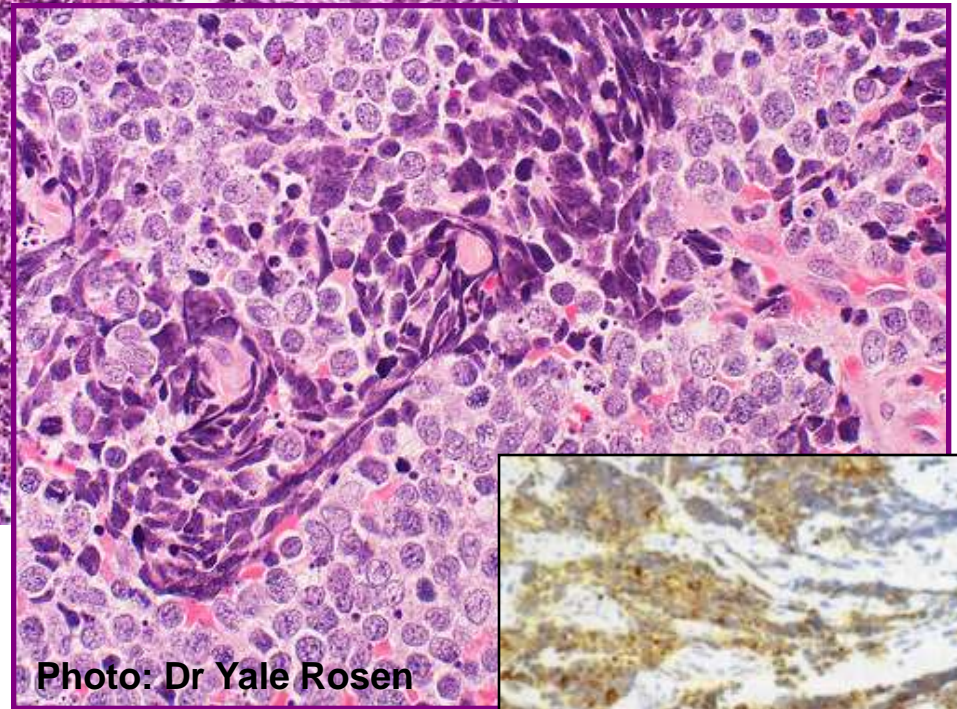
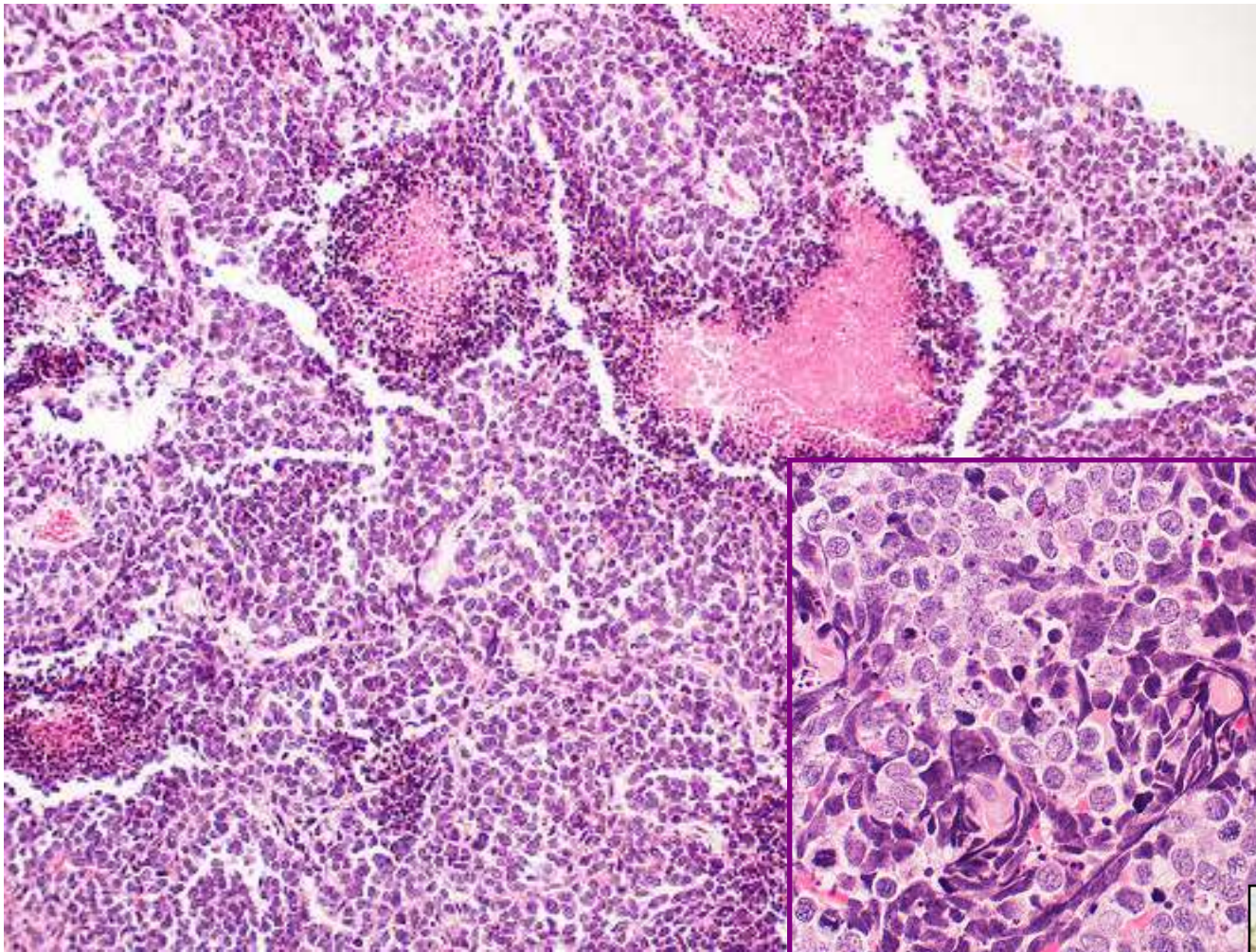
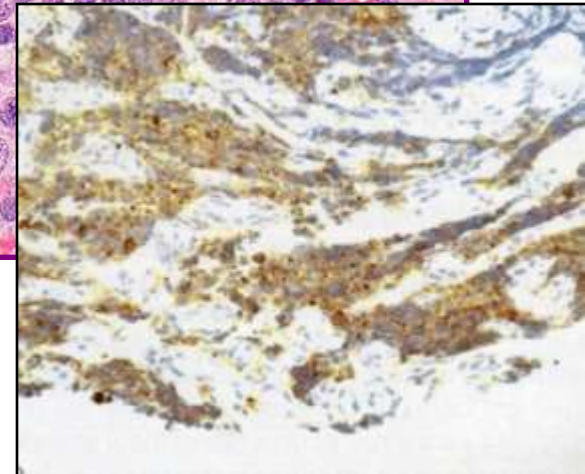


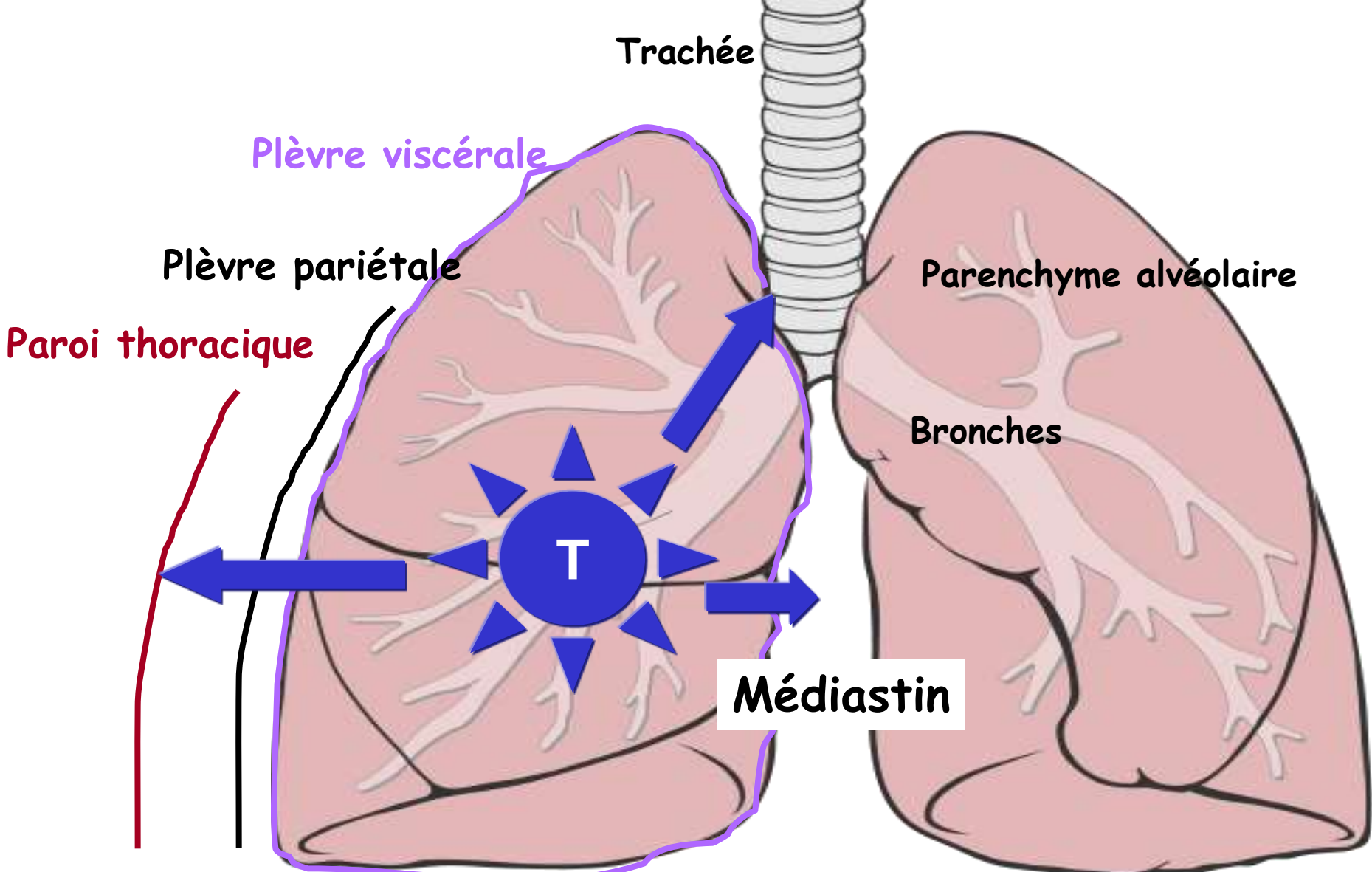
Photo: Dr Yale Rosen

Cellules de petite taille
Mitoses +++, nécrose

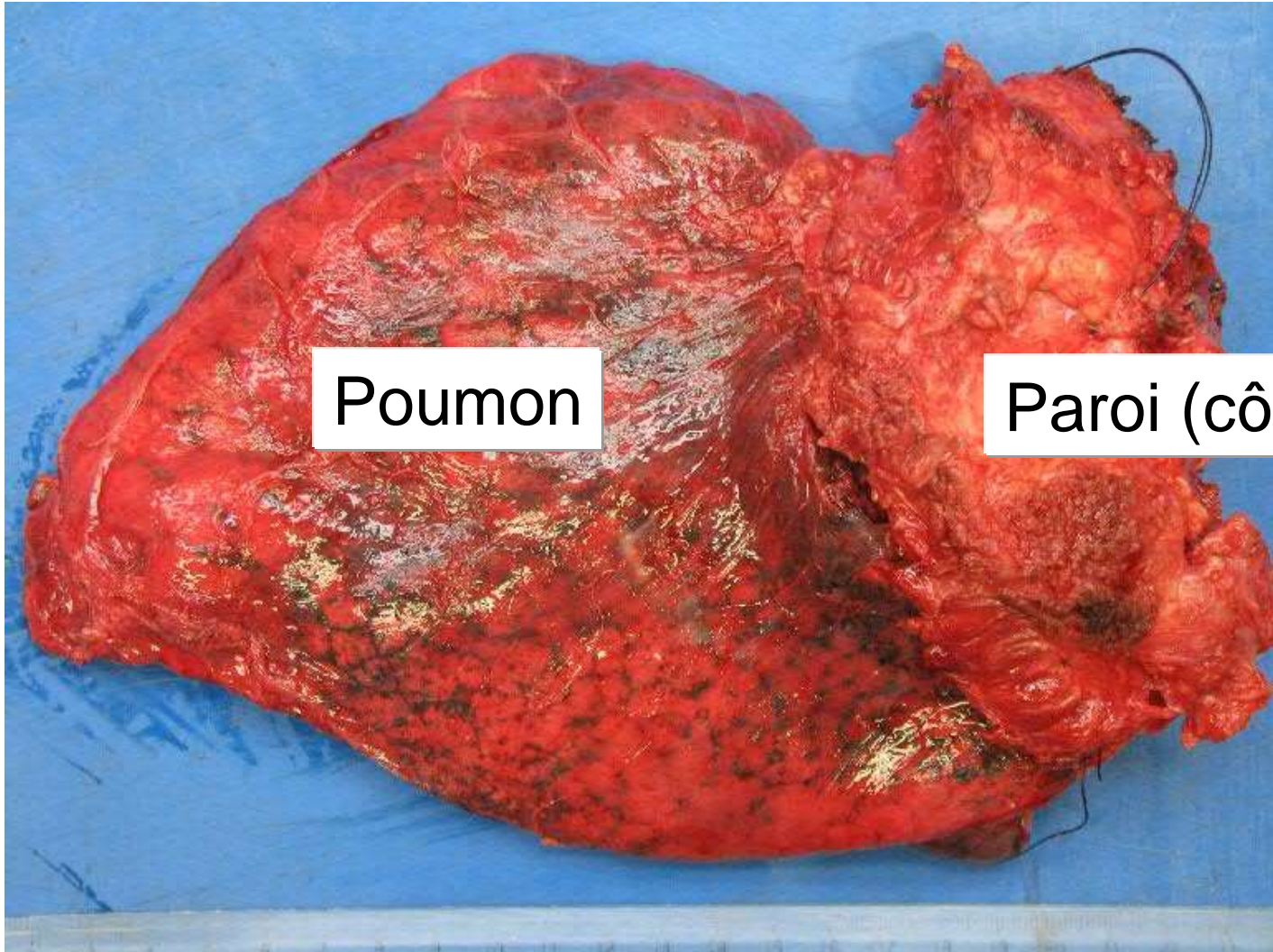
Tumeur à différenciation neuro-endocrine



Extension locorégionale des cancers BP



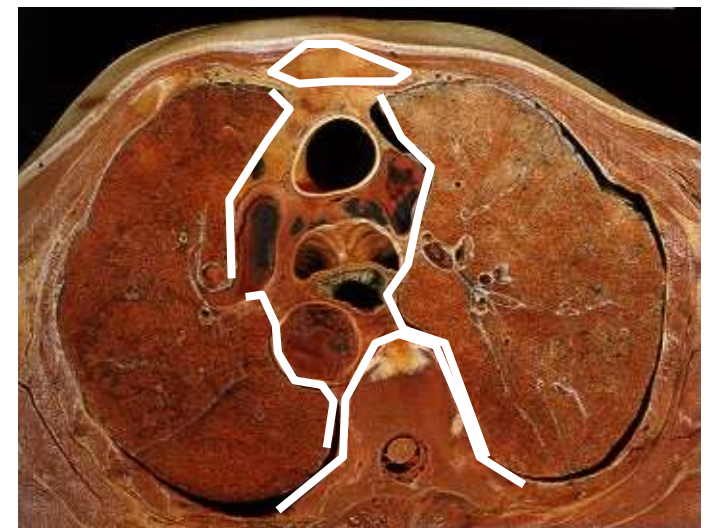
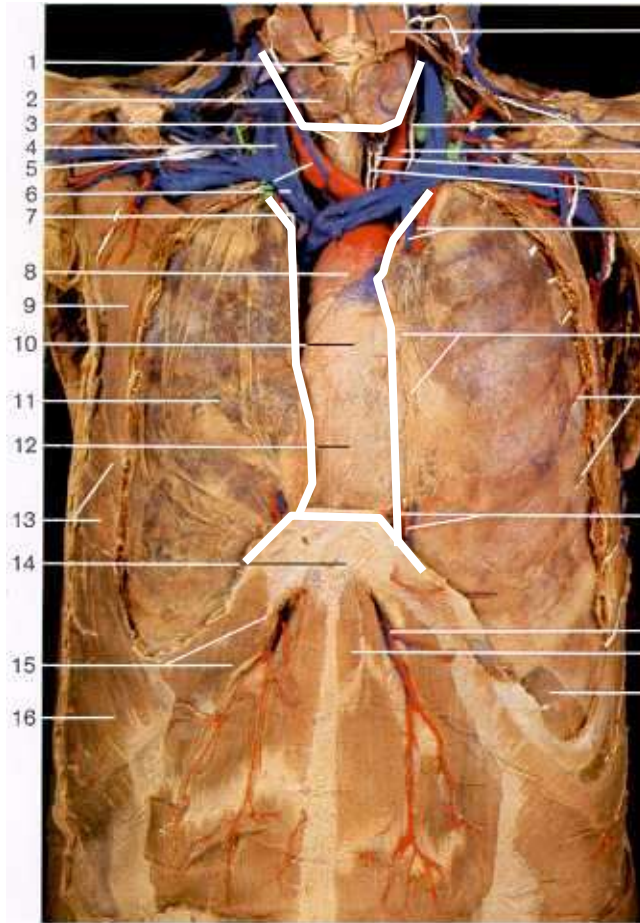
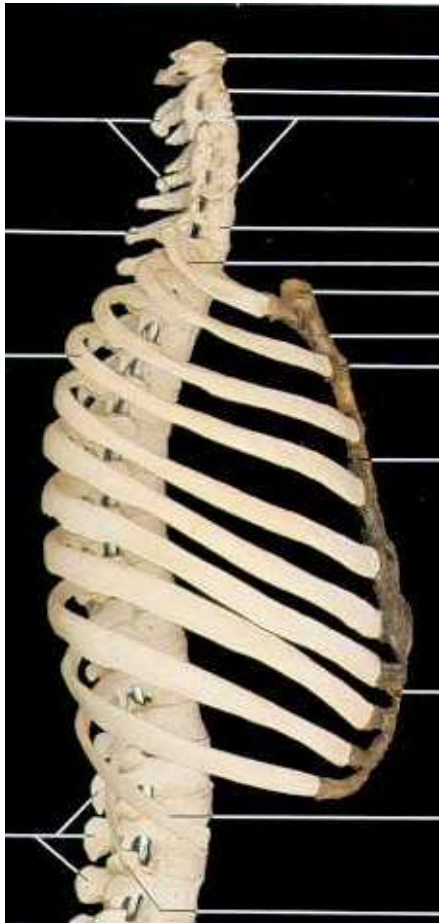
Extension locorégionale des cancers BP



Poumon

Paroi (côtes)

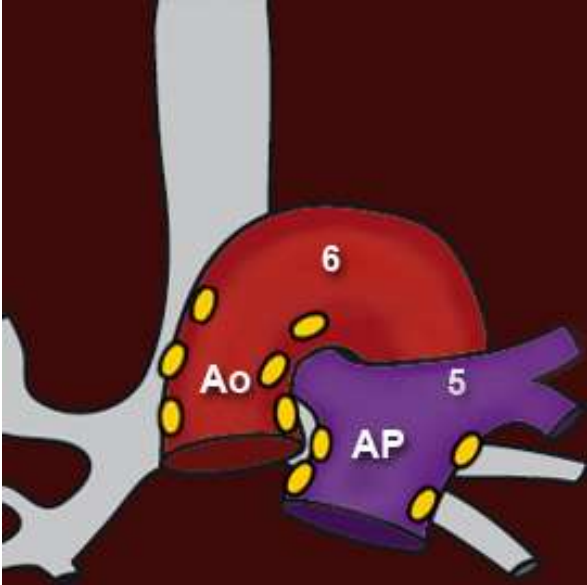
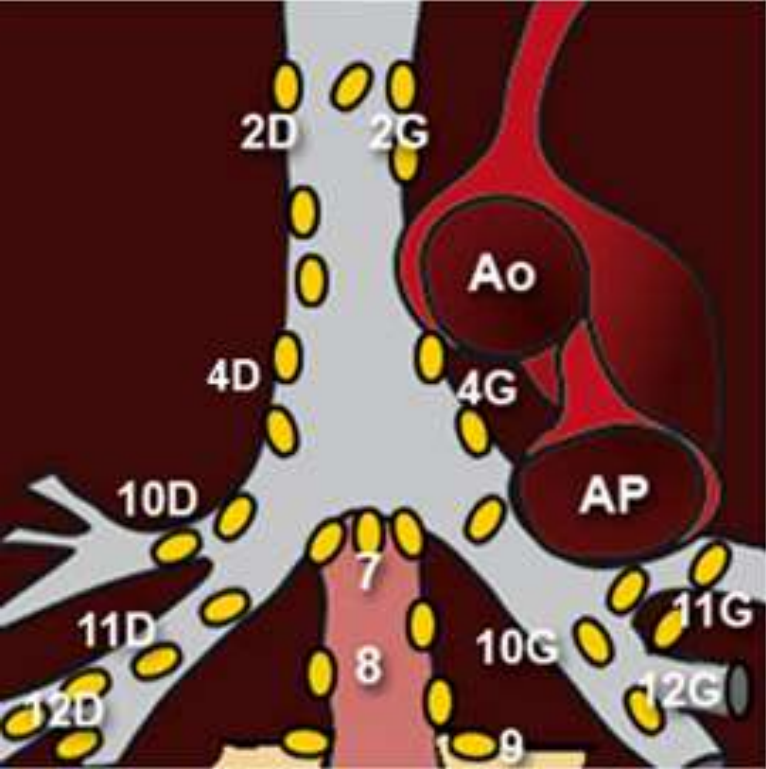
Extension des cancers BP *médiastin*



En avant : sternum
En arrière : corps vertébraux
En haut : défilé cervico thoracique
En bas : face sup du diaphragme
En latéral : plèvres médiastines

Extension ganglionnaire des cancers BP

trachée



D'après Mountain

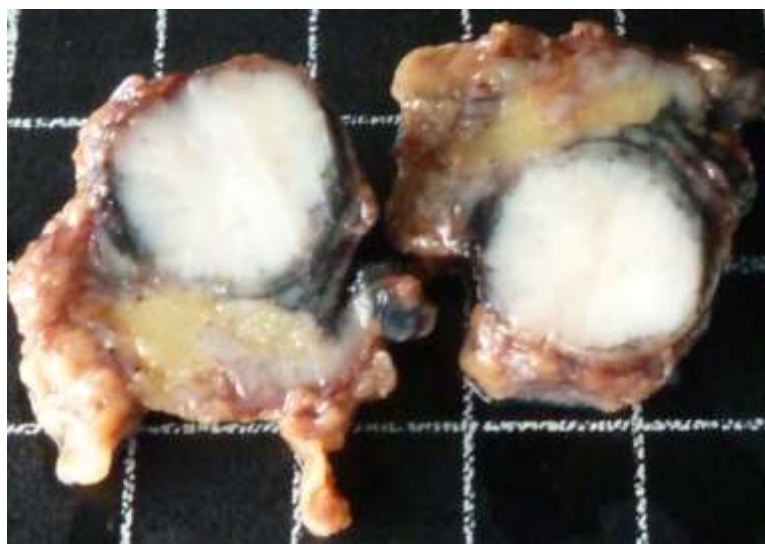
Extension ganglionnaire des cancers BP



réactionnel



tumoral



Rôle de l'anatomo-pathologiste en pathologie tumorale pulmonaire

- **Diagnostic de cancer** vs pathologie non tumorale
Type histologique de cancer
- Etudie la **pièce de résection** chirurgicale
Evalue les marges d'exérèse = la « qualité » de la résection
Pronostic: grades histopronostiques, **pTNM**
- Participe par son diagnostic au choix du traitement: chimiothérapie, radiothérapie, thérapies ciblées
- Participe aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaires

Rôle de l'anatomo-pathologiste en pathologie tumorale pulmonaire

- **Diagnostic de cancer vs pathologie non tumorale**
Type histologique de cancer
- Etudie la pièce de résection chirurgicale
Evalue les marges d'exérèse = la « qualité » de la résection
Pronostic: grades histopronostiques, **pTNM**
- Participe par son diagnostic au choix du traitement: chimiothérapie, radiothérapie, thérapies ciblées
- Participe aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaires

Les prélèvements tissulaires ou cellulaires

- **Indispensables au diagnostic pré-thérapeutique**
Exérèse/patient inopérable
- Par abord direct
- Sous contrôle endoscopique (bronches, tube digestif, vessie)
- Guidée par échographie : organes profonds (poumon, médiastin, foie, pancréas, ganglion..)
- Biopsies chirurgicales



Prélèvement cytologiques ou histologiques

TECHNIQUES EN ANATOMIE-CYTOPATHOLOGIE

HISTOLOGIE

(Etude de tissus - Cellules architecturées)

Examen
extemporané

Histologie
classique

Macroscopie

Inclusion

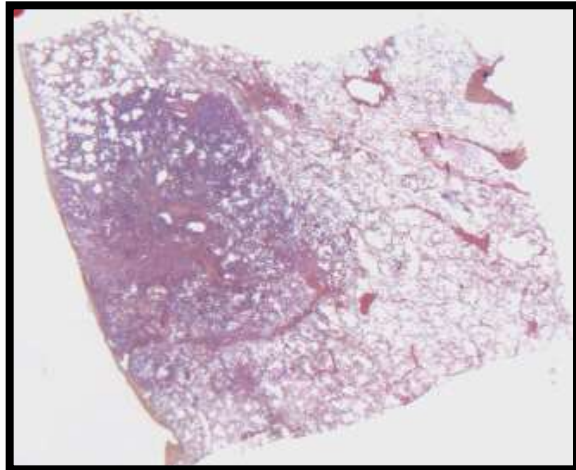
Enrobage

Microtome

Coloration

Montage des
lames

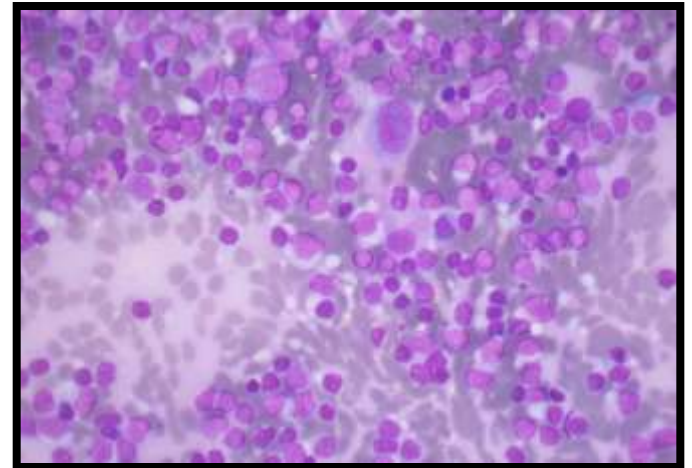
Archivage



CYTOLOGIE

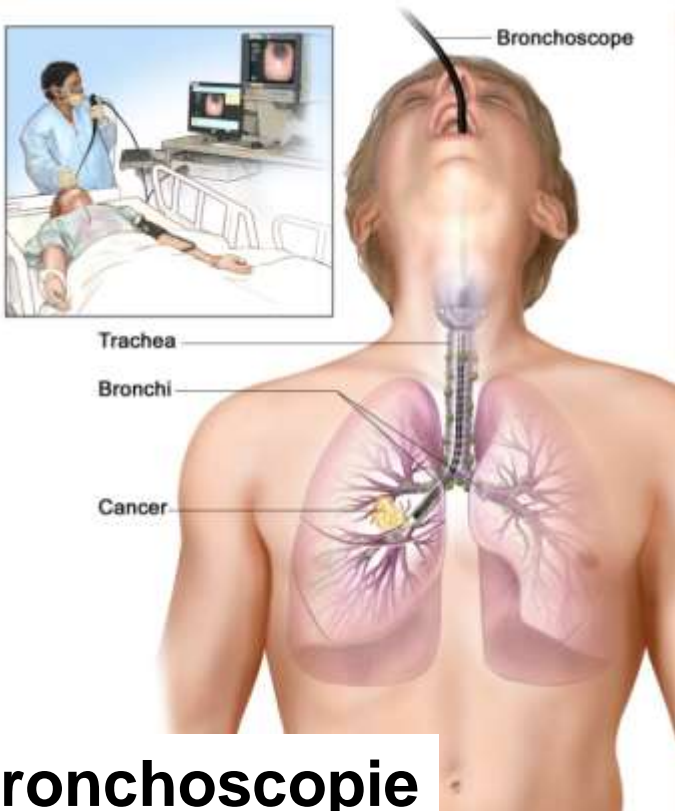
(Etude des cellules non architecturées)

Cytologie
classique

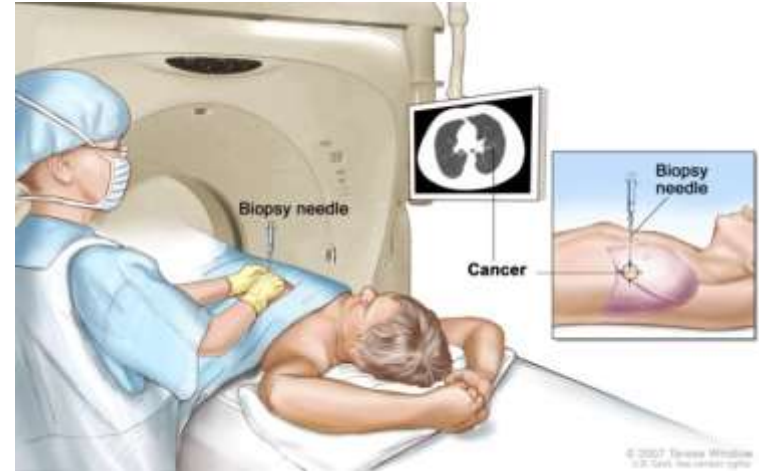


Prélèvements pour diagnostic

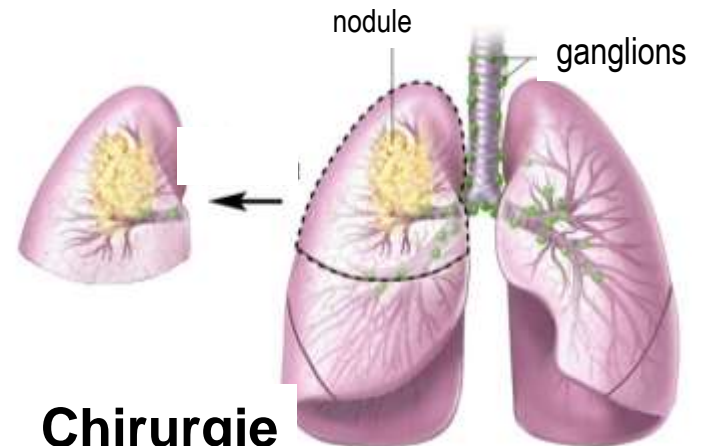
- Abord direct de la tumeur:



Bronchoscopie



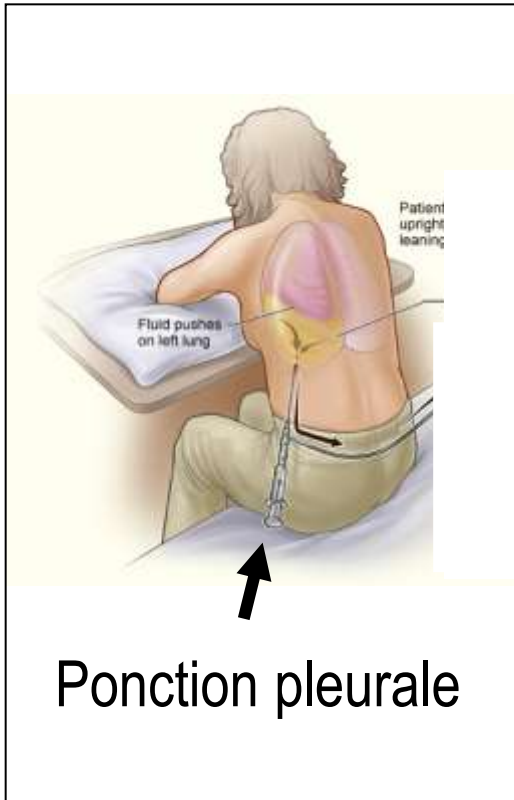
Ponctions transpariétales radio-guidées



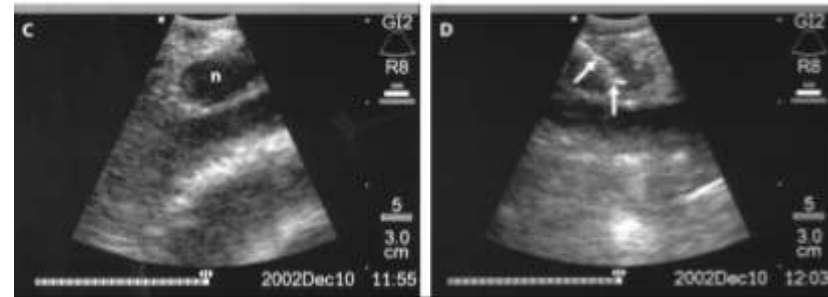
Chirurgie

Prélèvements pour diagnostic

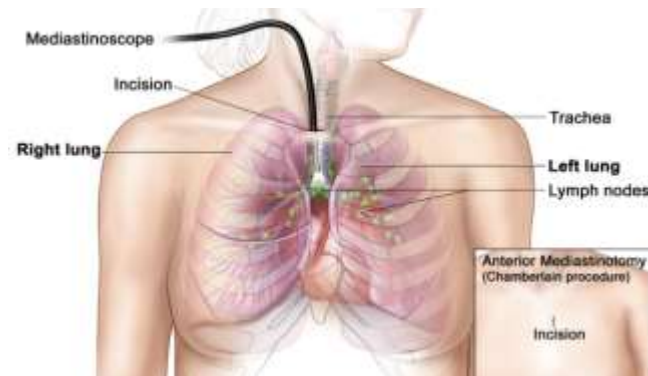
- Abord des métastases (pleurales, ganglionnaires):



Ponction ganglionnaire sous échographie (EBUS)



Biopsie ganglionnaire par médiastinoscopie



Cytologie

- Examen microscopique de cellules isolées ou en petits amas, étalées sur une lame et colorées
- Rapide, peu couteux, rendement +++
 - Pas de stockage possible du liquide > 1 mois
- Benin vs malin
- Inflammatoire
- Infectieux

Cytologie

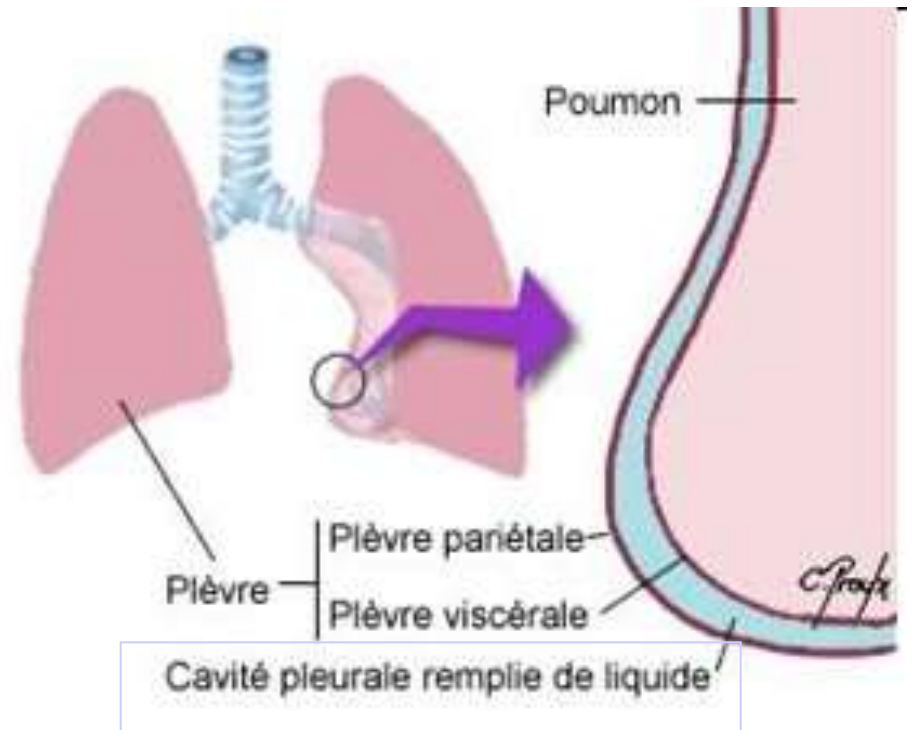
- Cellules en suspension dans un liquide
 - Aspiration bronchique
 - Lavage broncho-alvéolaire (LBA)
 - Épanchement pleural
 - Cytoponction par échoendoscopie bronchique

Si **matériel abondant**, possibilité de créer un bloc de paraffine avec le culot cellulaire:

- Cytocentrifugation
- Cytobloc (= microbiopsies)
 - Marquages immunohistochimiques
 - Biologie moléculaire pour cibles thérapeutiques

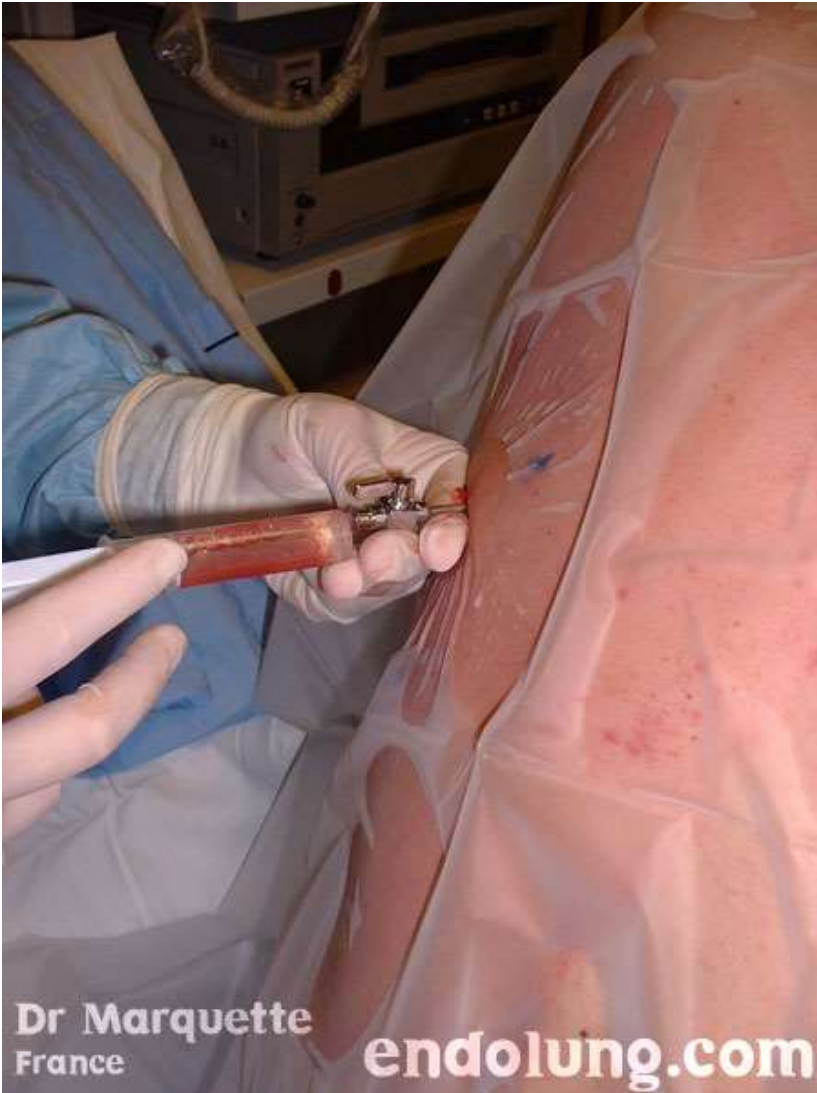
Cytoponctions pleurales

- Épanchement pleural
 - Uni ou bilatéral
 - Hémorragique
 - Infectieux
 - Réactionnel
 - lymphocytaire
 - Tumoral



Ponction pleurale

Liquide d'épanchement



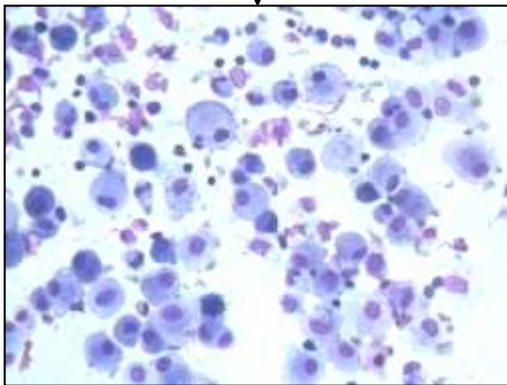
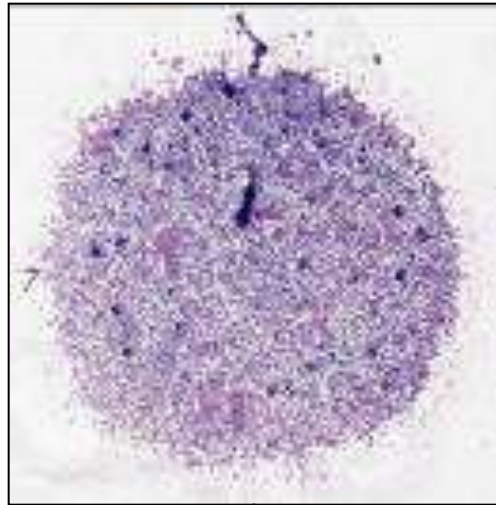
Cytologie, cytocentrifugation



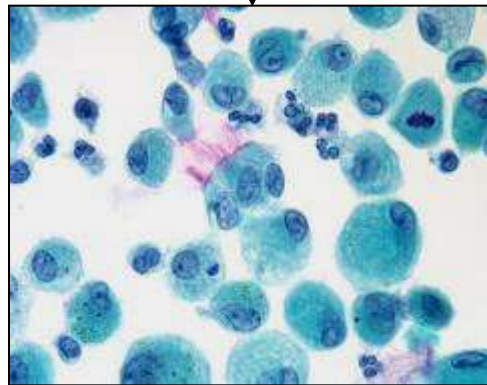
Coloration

- Les liquides sont examinés après coloration au
 - **May-Grünwald-Giemsa** (MGG, lames séchées non fixées)
 - **Papanicolaou** (PAPA, lames séchées fixées)

Cytocentrifugation



MGG



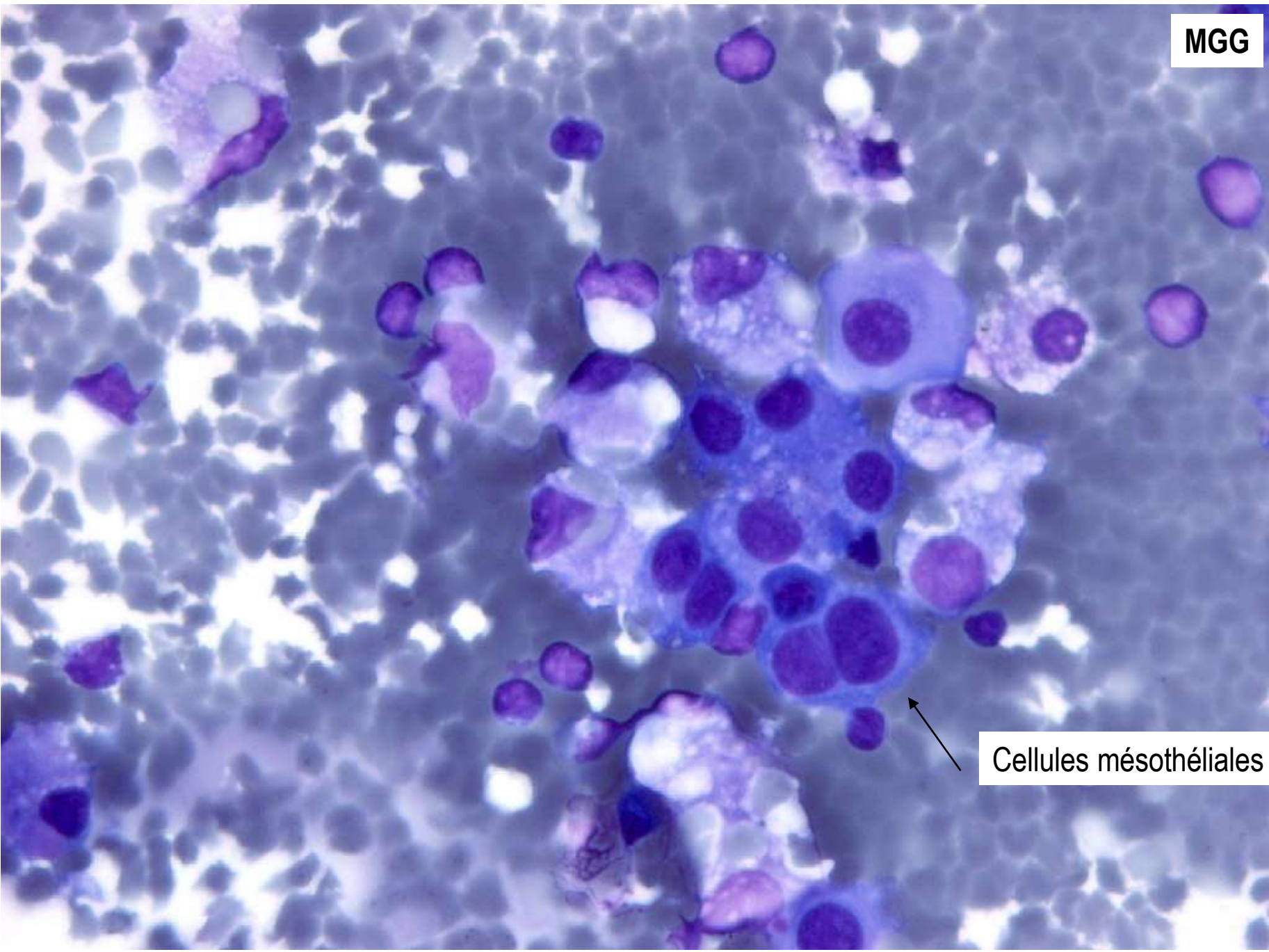
Papanicolaou

Cytobloc



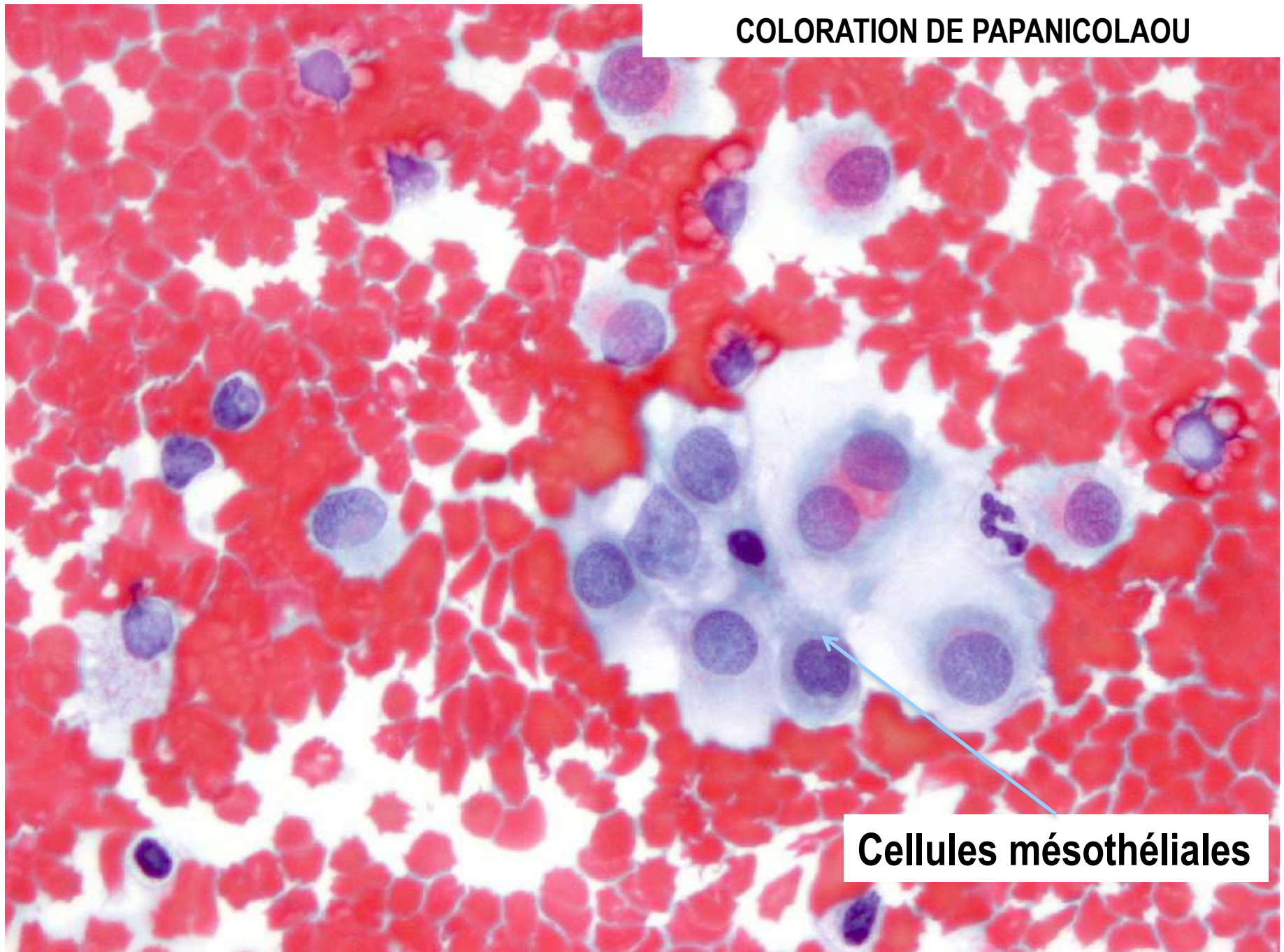
HES

MGG



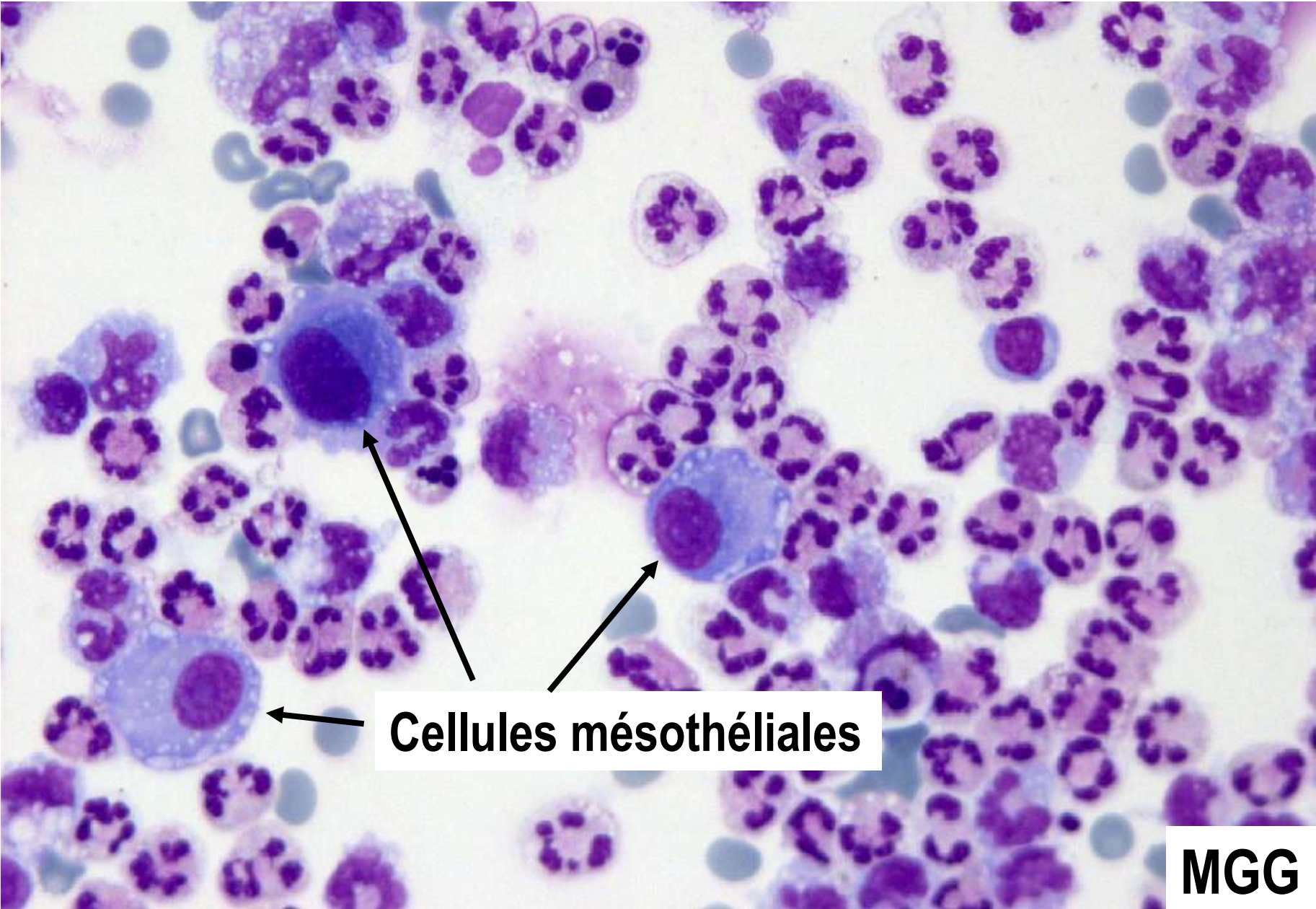
Cellules mésothéliales

COLORATION DE PAPANICOLAOU



Cellules mésothéliales

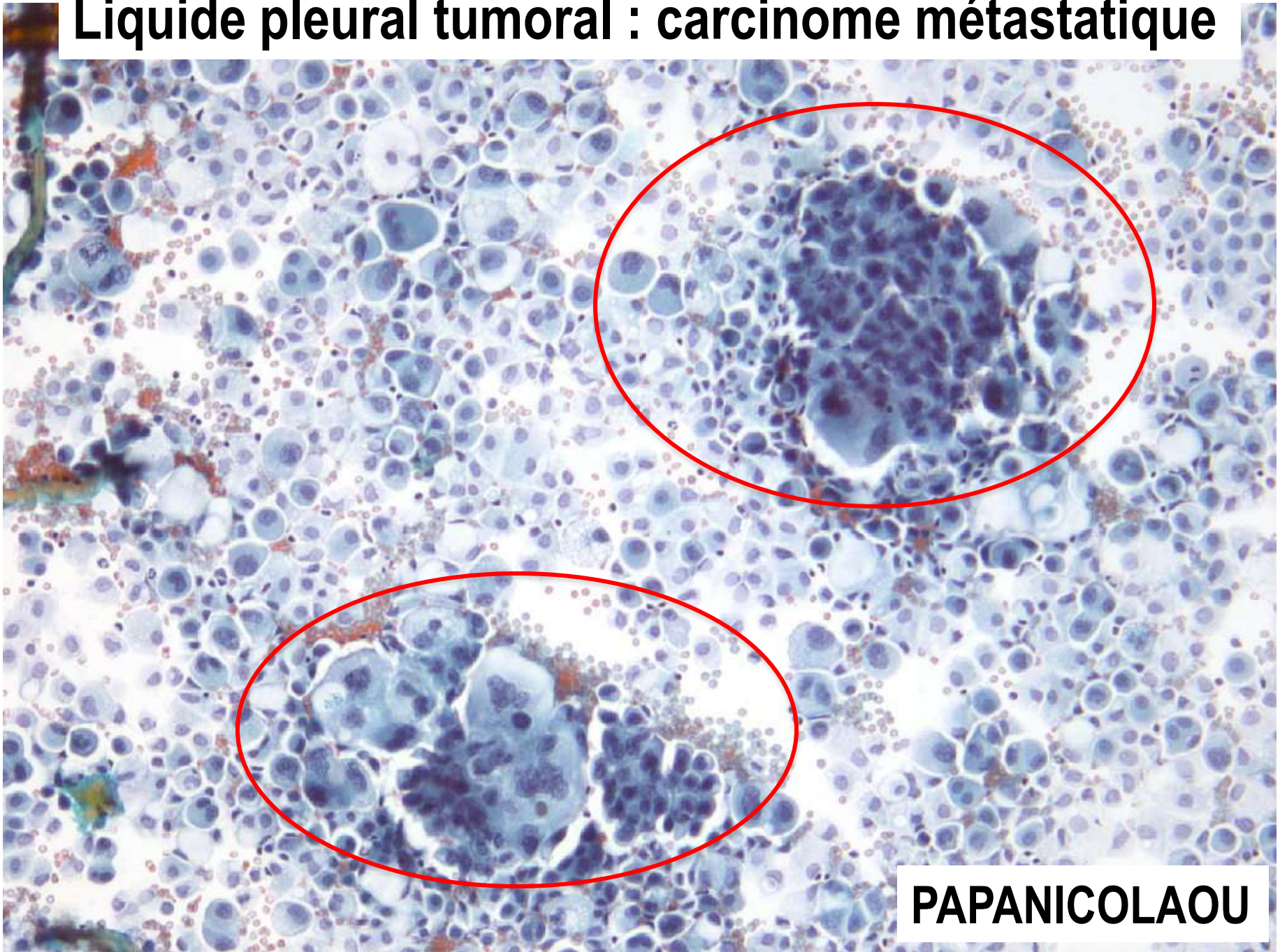
Liquide pleural à prédominance de polynucléaires neutrophiles



Cellules mésothéliales

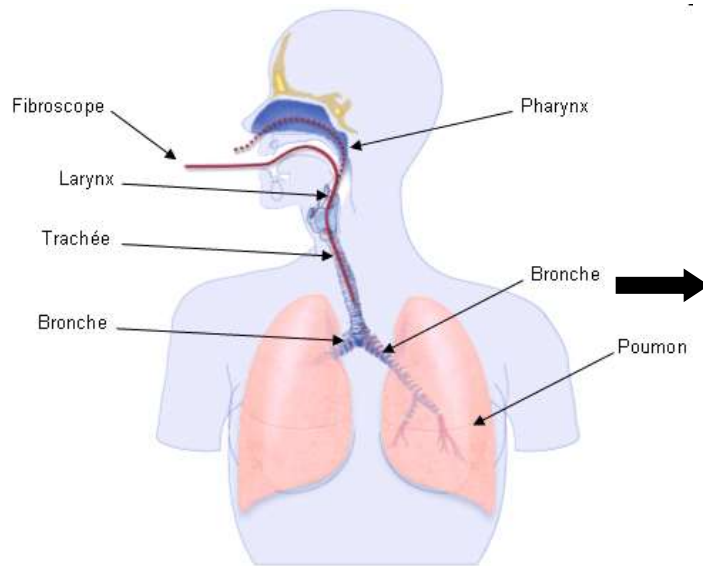
MGG

Liquide pleural tumoral : carcinome métastatique



PAPANICOLAOU

Fibroskopie bronchique: Lavage bronchoalvéolaire- LBA + biopsies



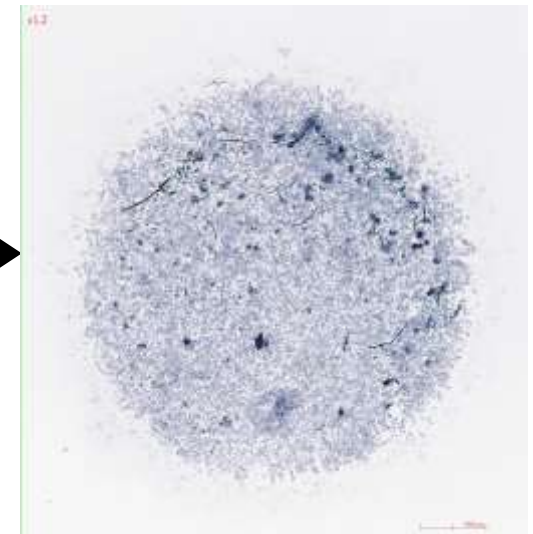
Endoscopie bronchique



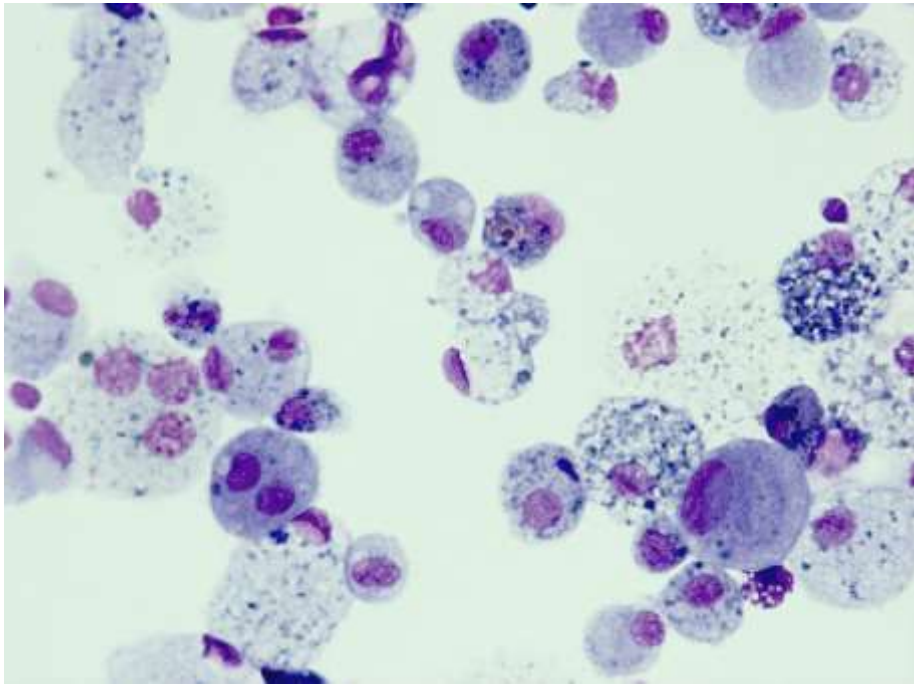
non fumeur

fumeur

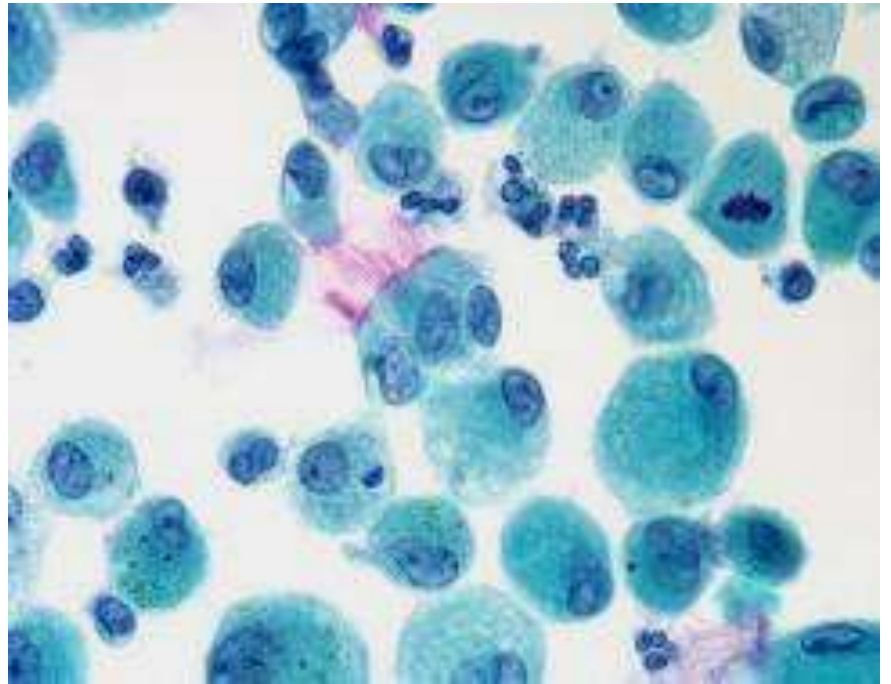
Lame de cytologie



Centrifugation dans le labo
d'anatomie pathologique



MGG

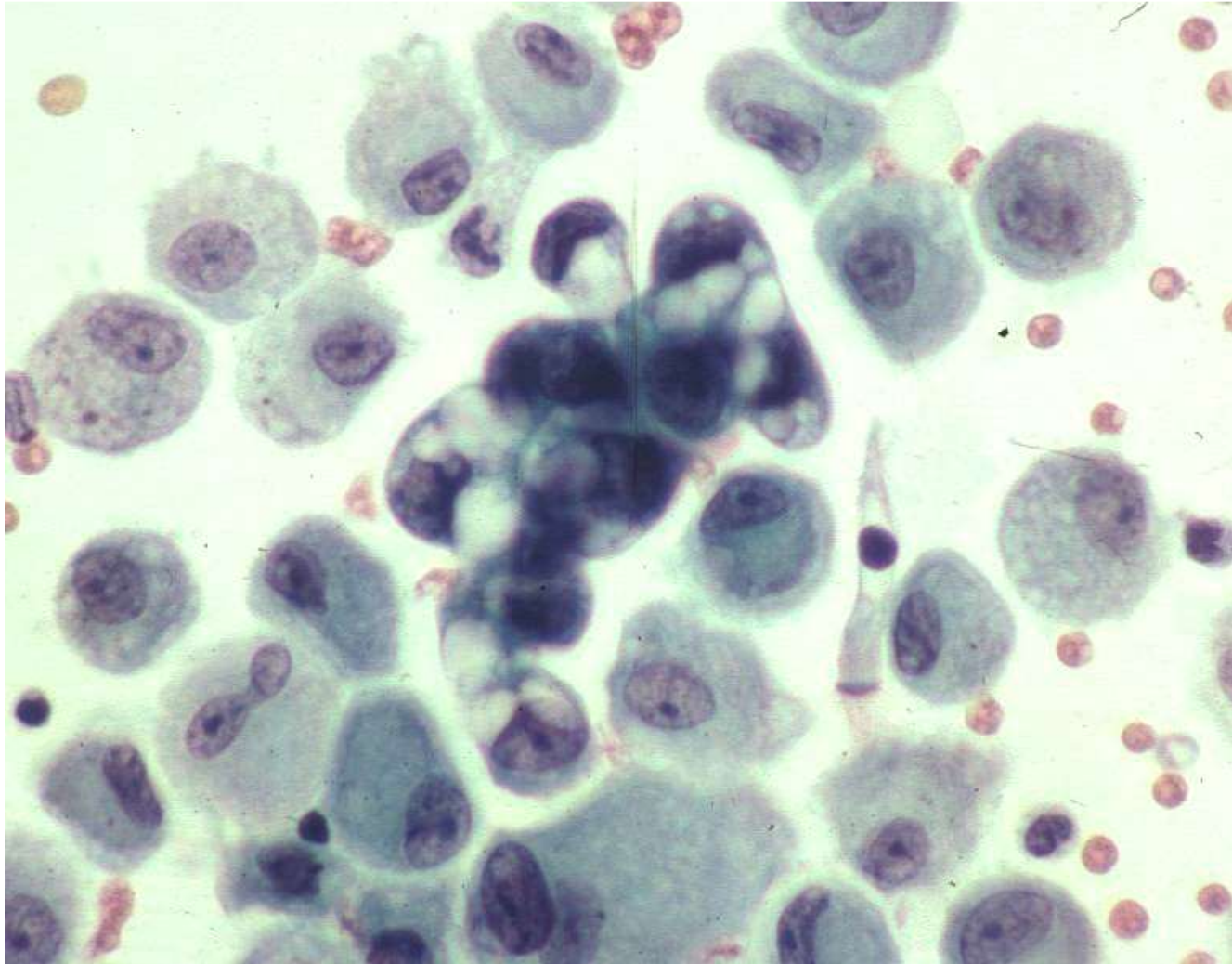


PAPANICOLAOU



LBA de fumeur

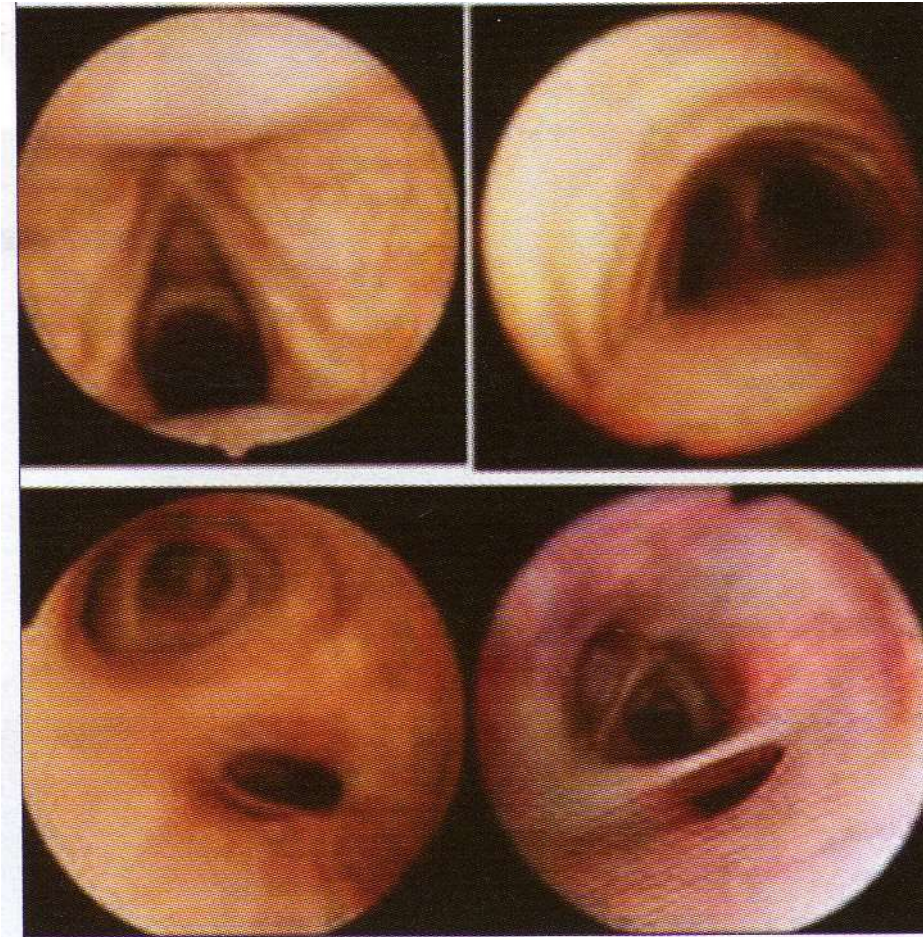
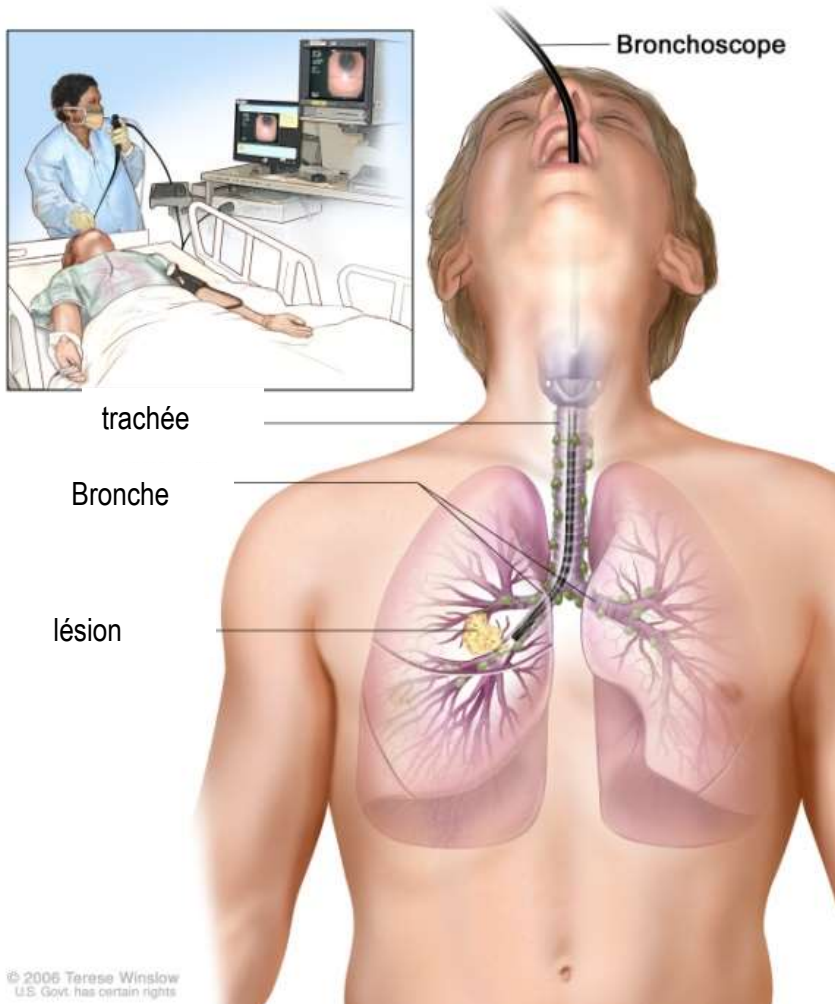
LBA Adénocarcinome



Techniques d'Histologie

- **Biopsies**
- **Résections chirurgicales**
- **Inclusions de culots cellulaires**

Fibroskopie bronchique: Biopsies bronchiques





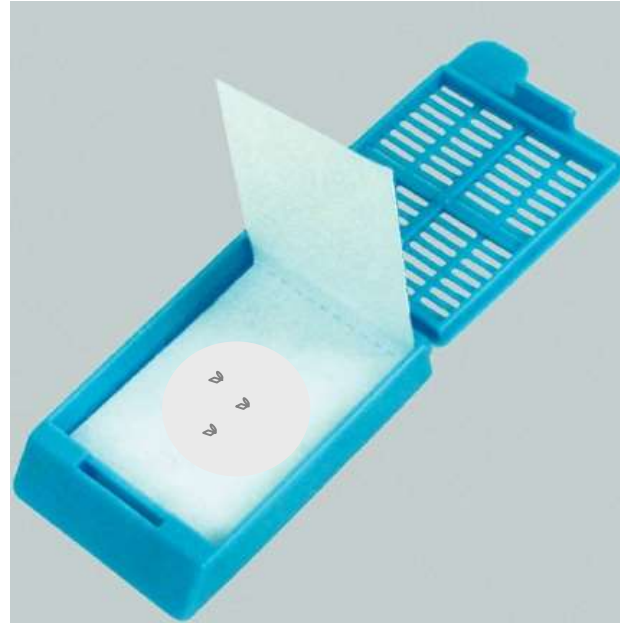
Fibroskopie bronchique

**Bourgeon endoluminal
d'aspect tumoral**

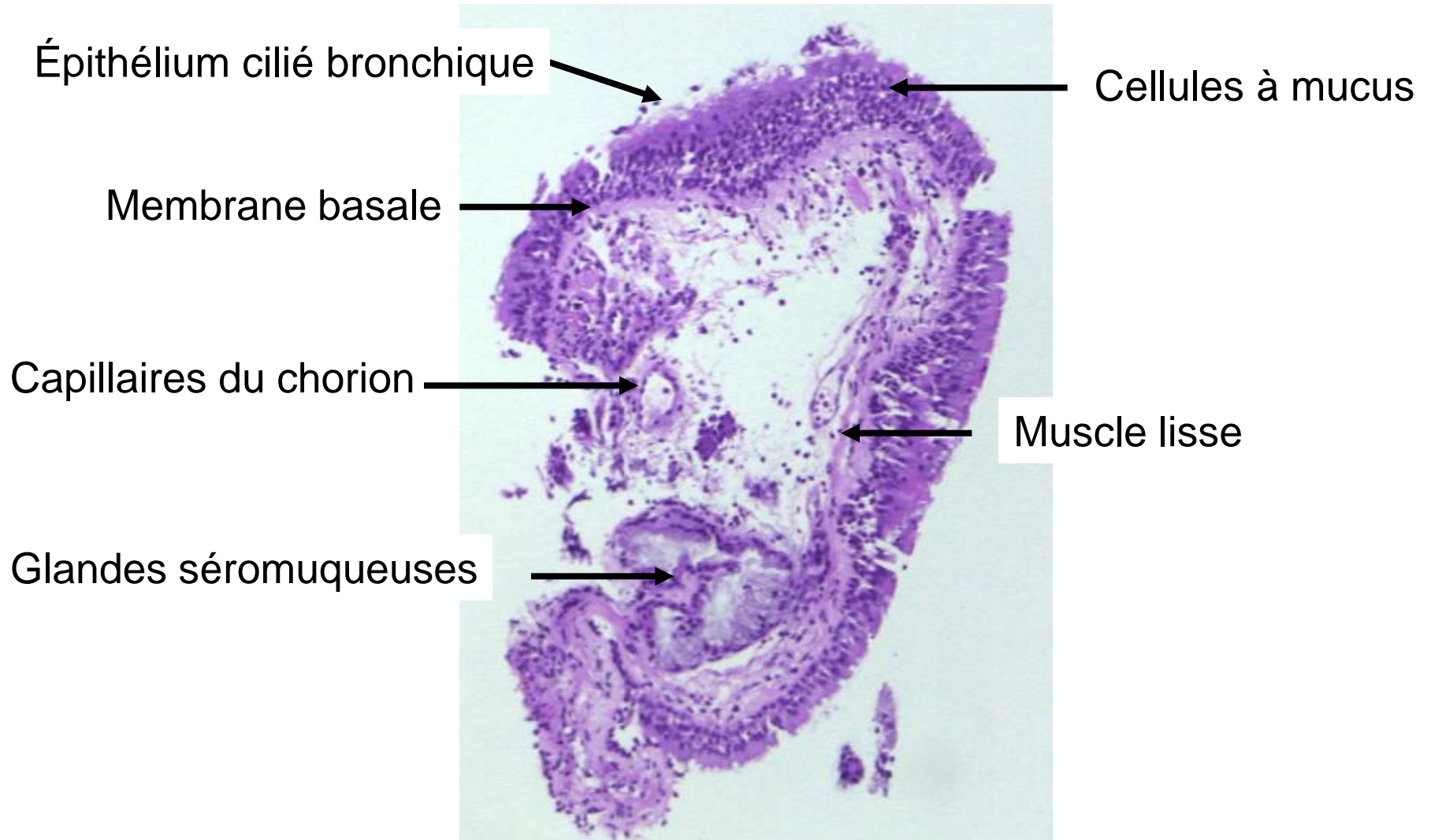


FIBRO BRONCHIQUE
DR. MICHON

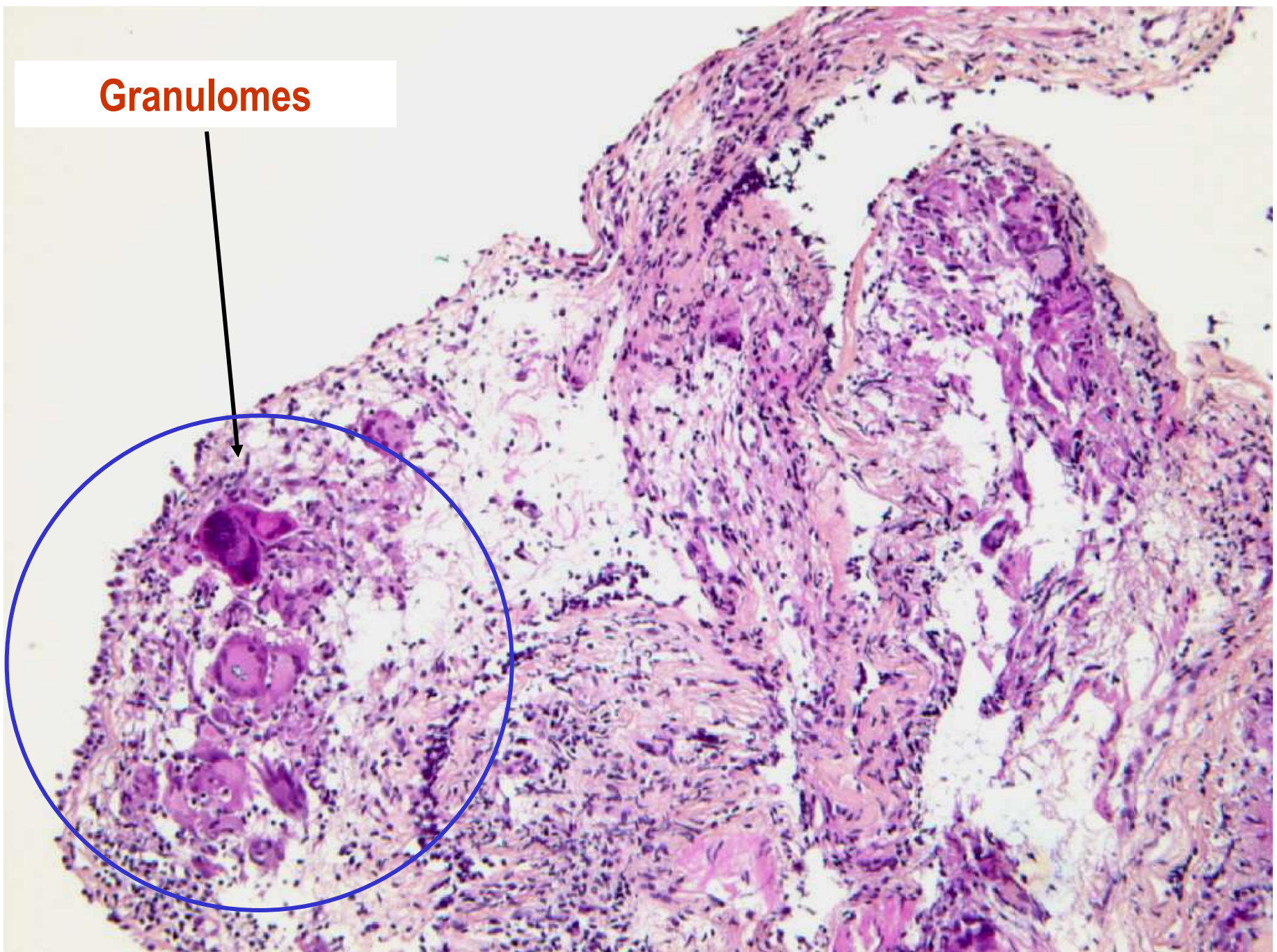
Biopsies bronchiques



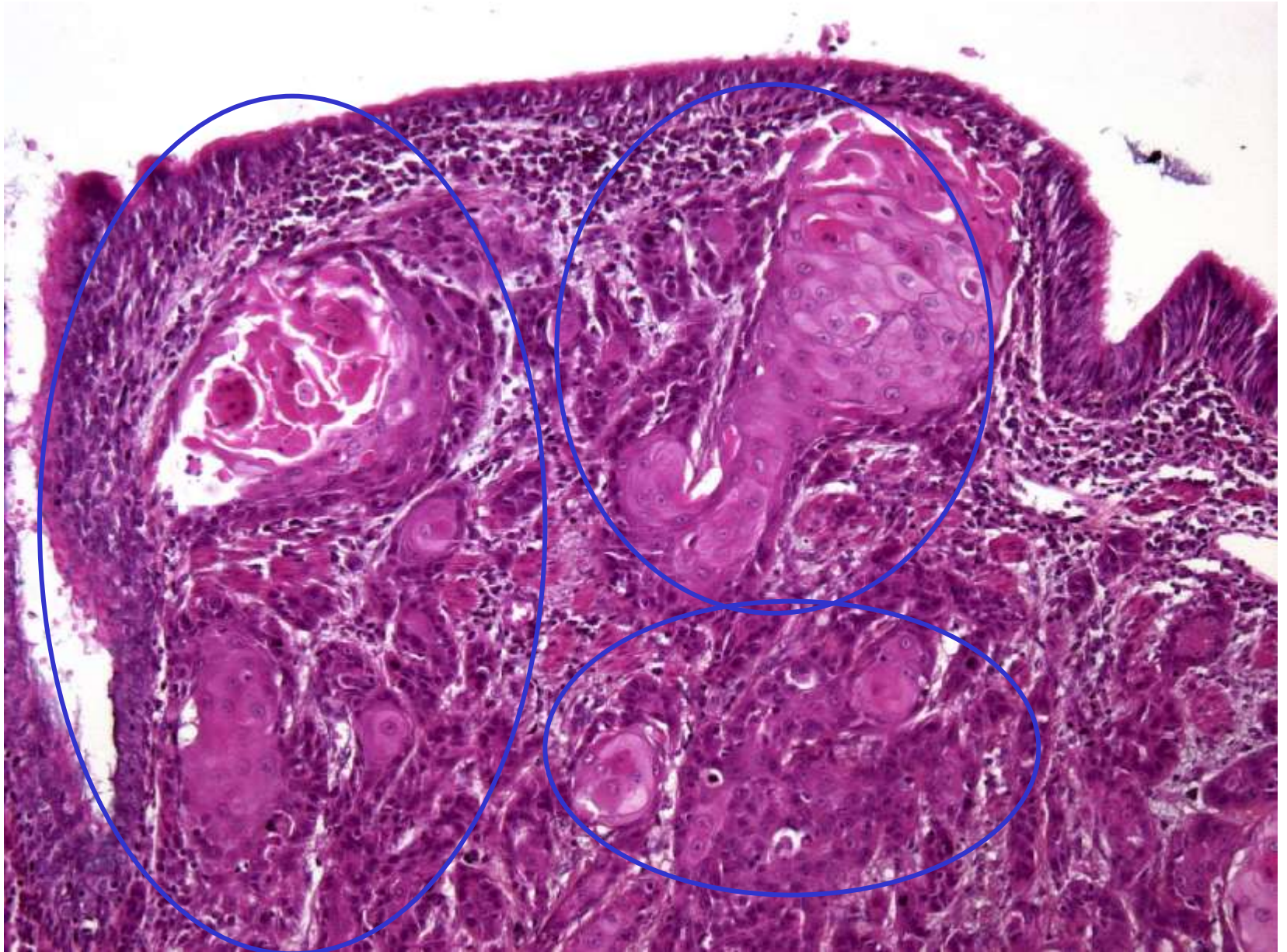
Biopsie bronchique



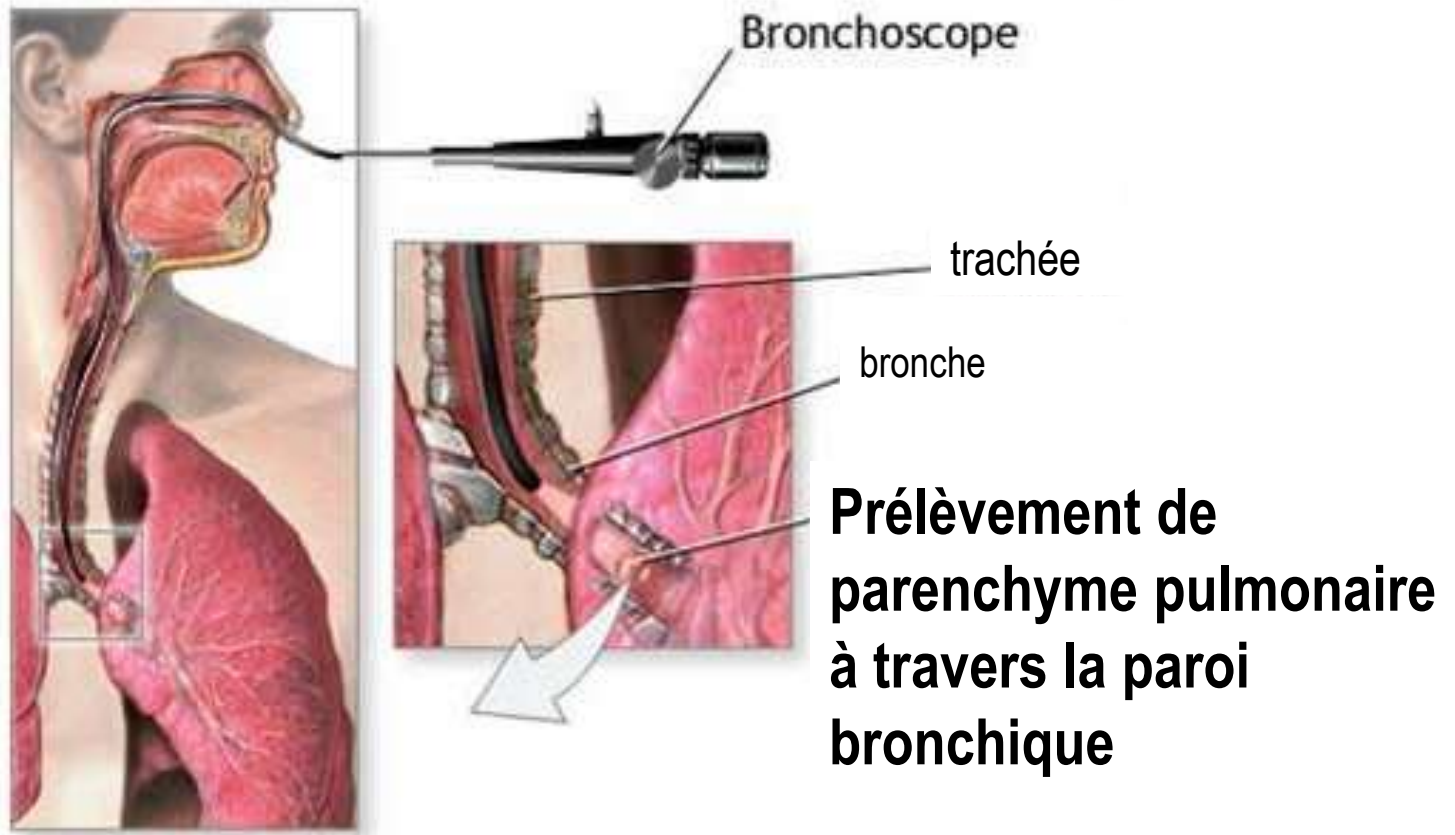
Granulomes



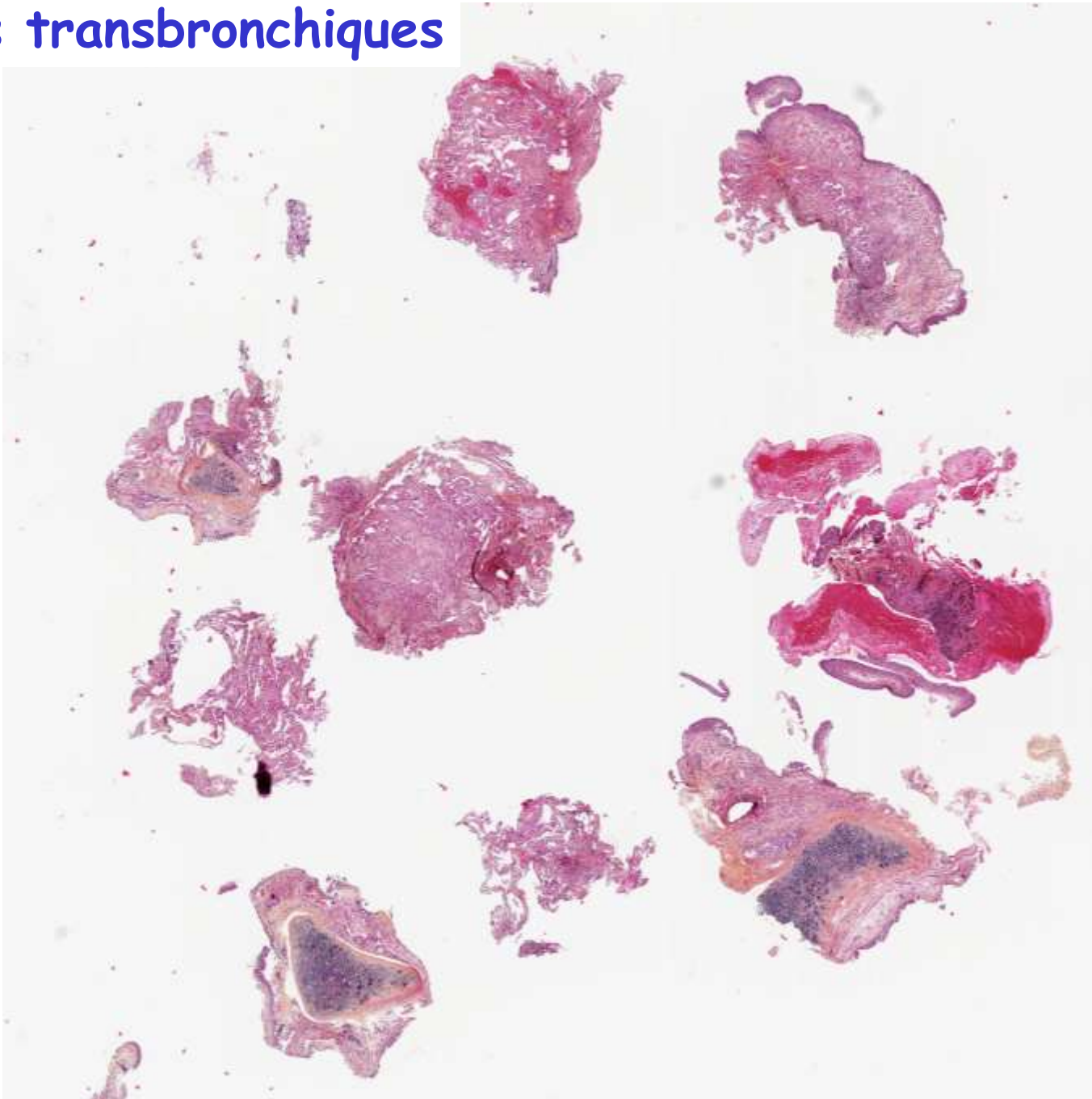
Tumeur: carcinome épidermoïde

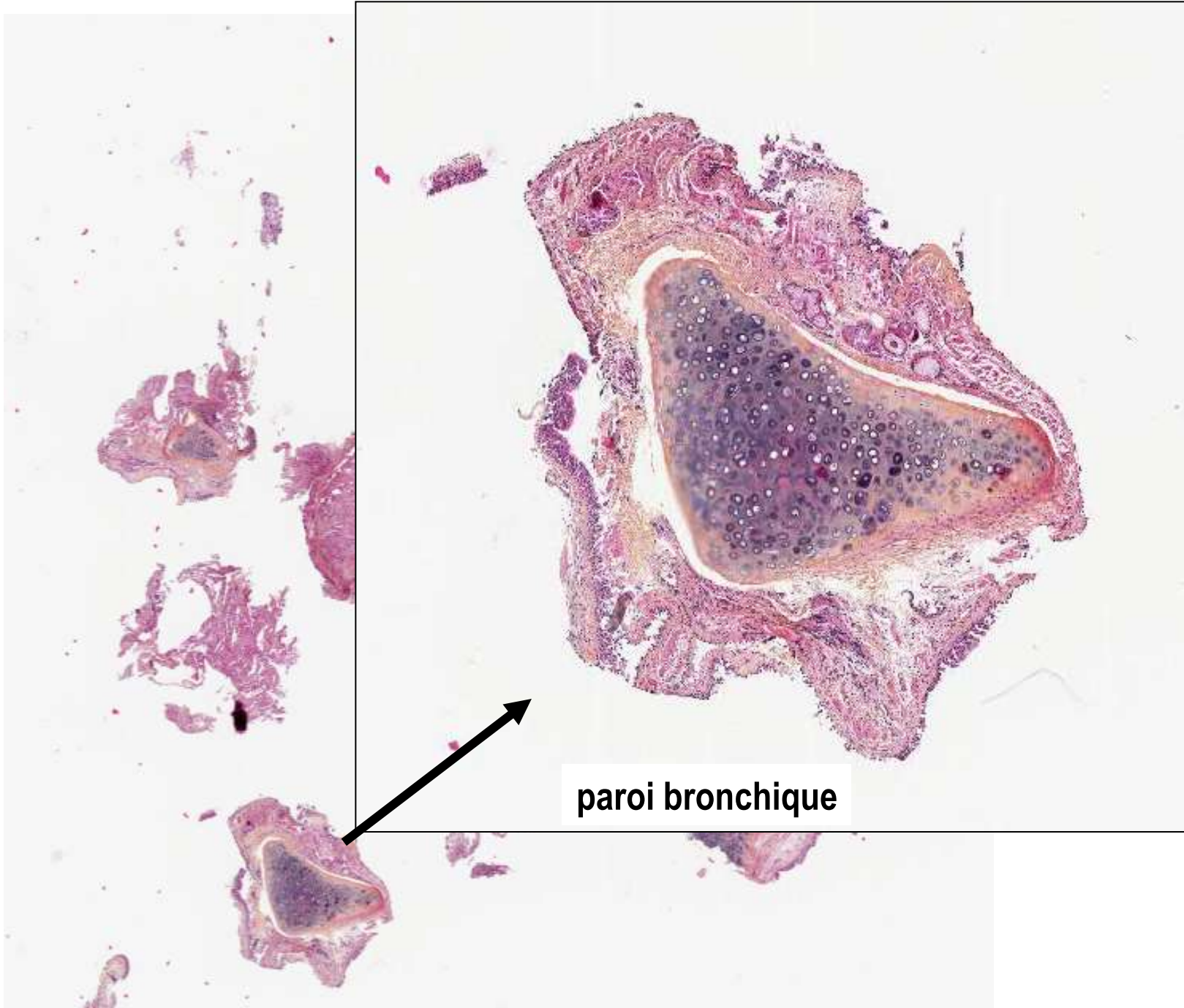


Biopsies transbronchiques



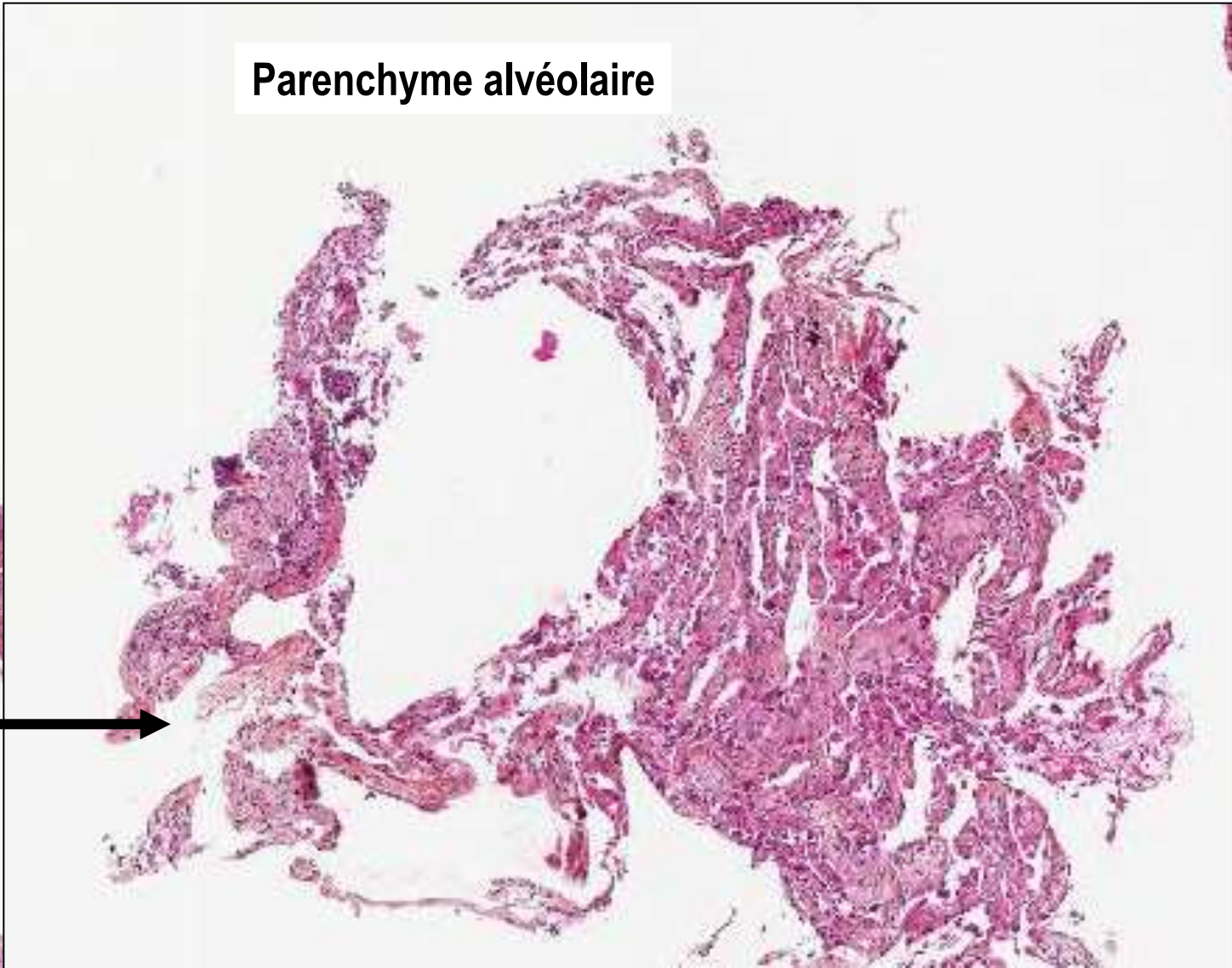
Biopsies transbronchiques



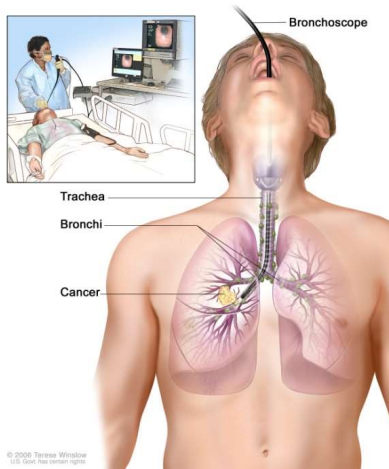


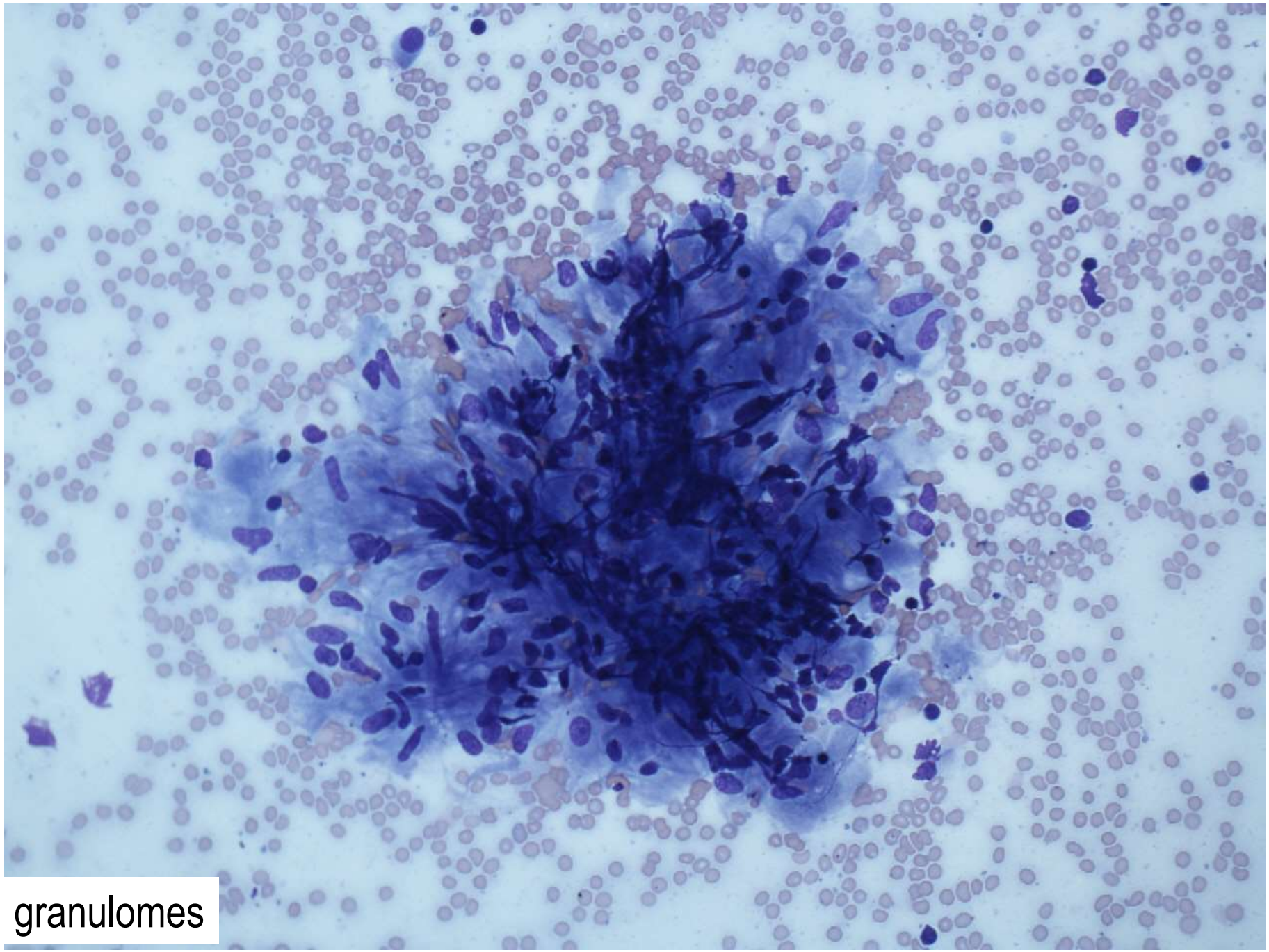
paroi bronchique

Parenchyme alvéolaire



Prélèvement des ganglions du médiastin par échoendoscopie bronchique (EEB / EBUS)

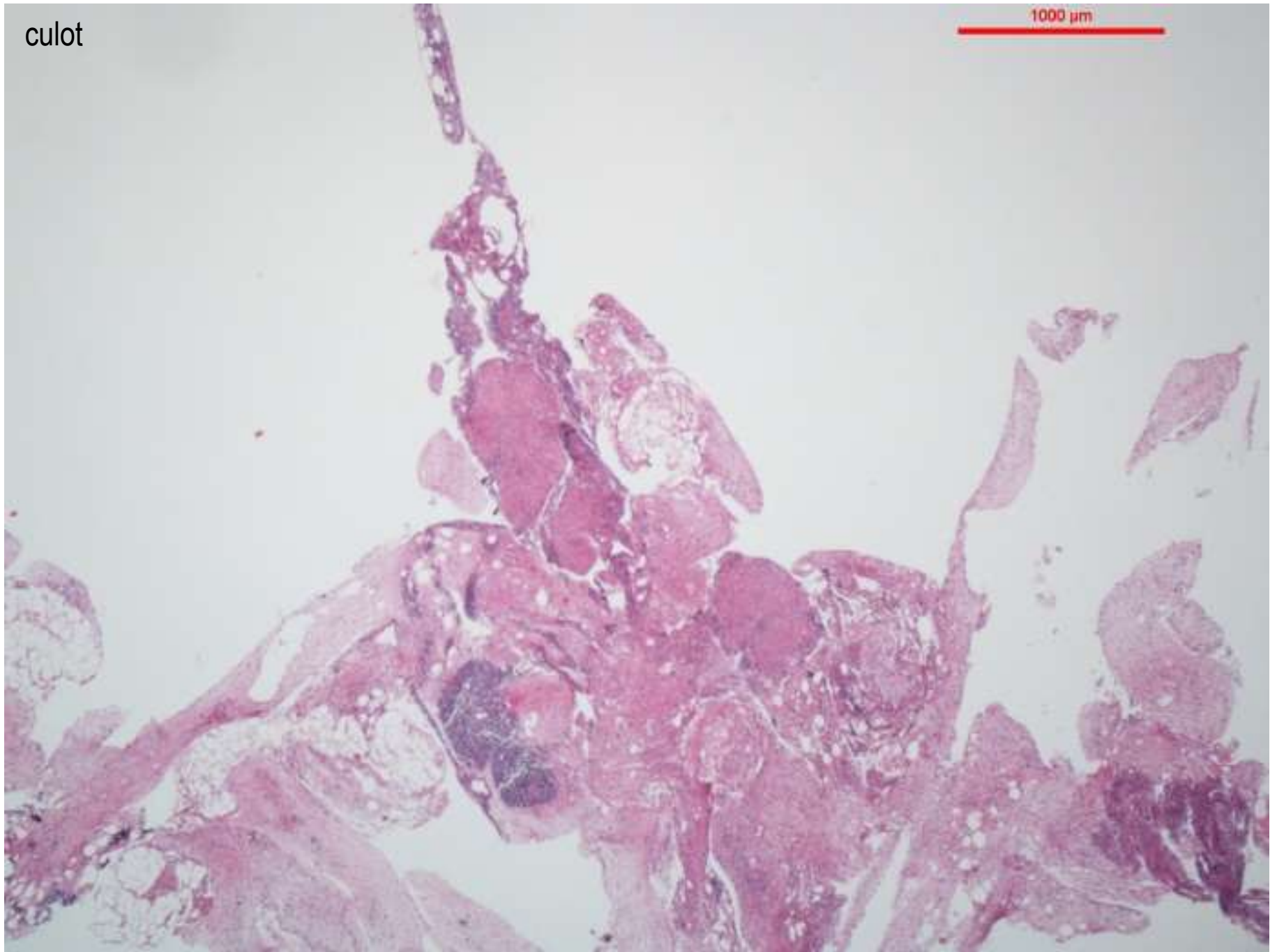




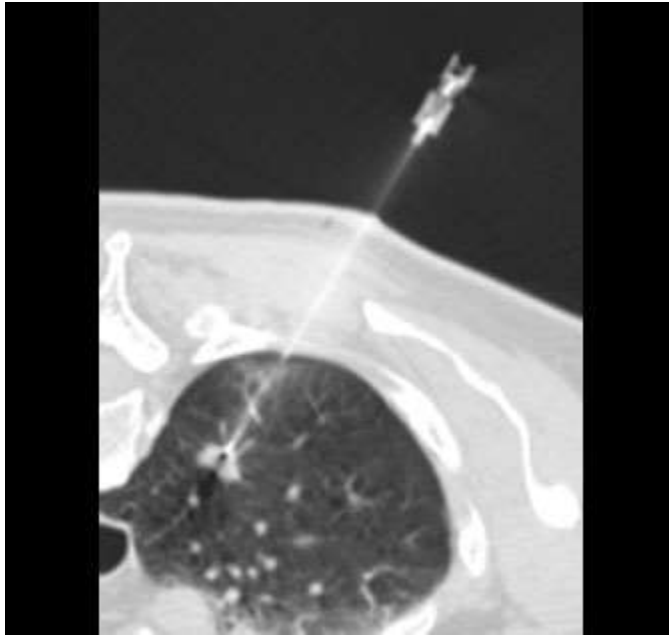
granulomes

culot

1000 μ m



Ponction transpariétale radioguidée



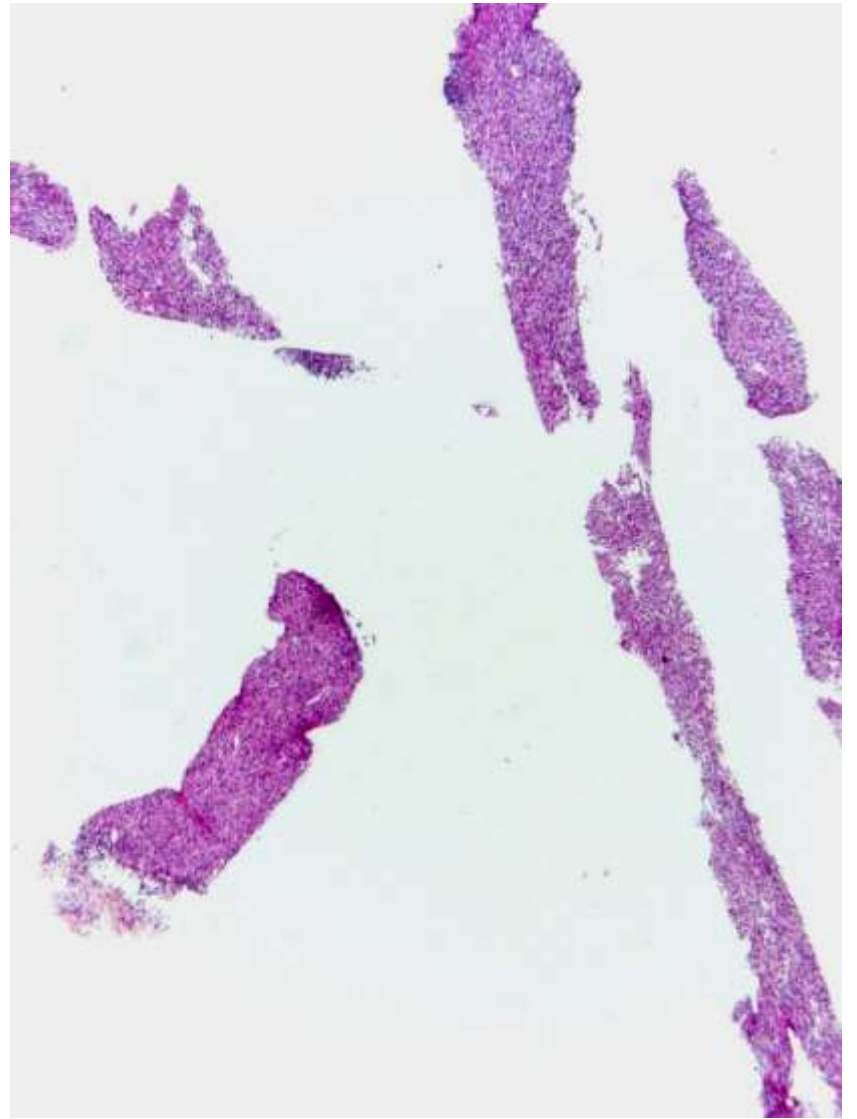
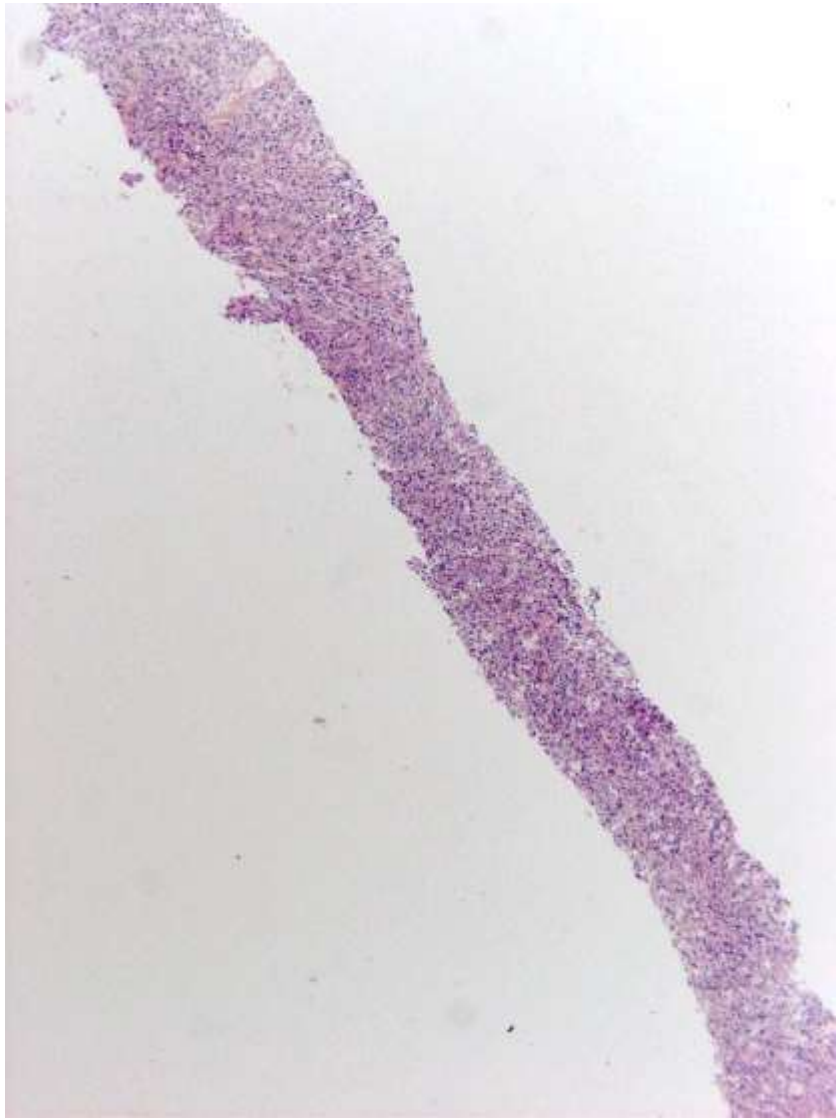
**Ponction transpariétale
Scanno-guidée**



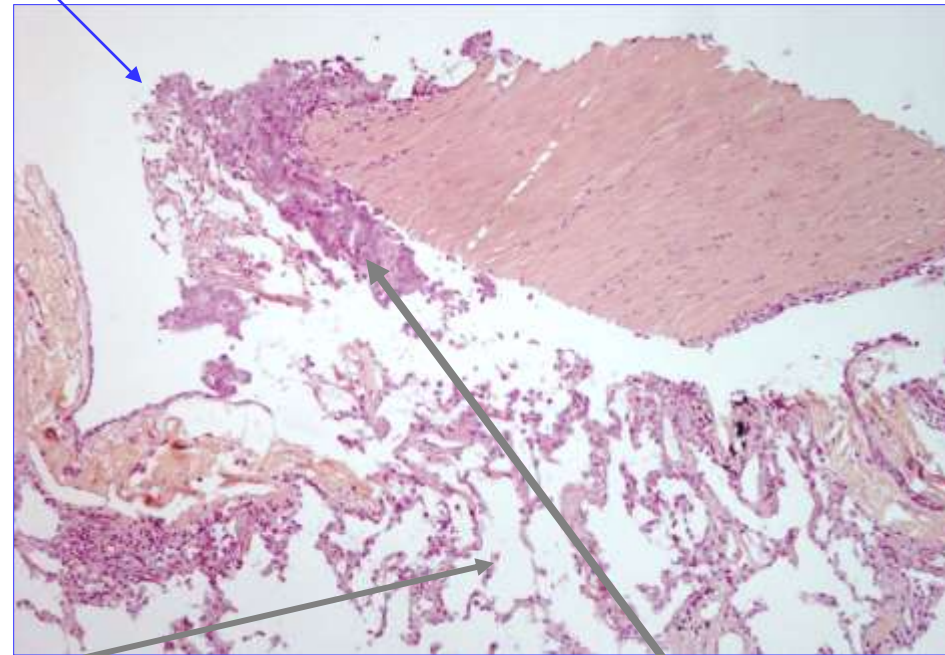
Carotte biopsique



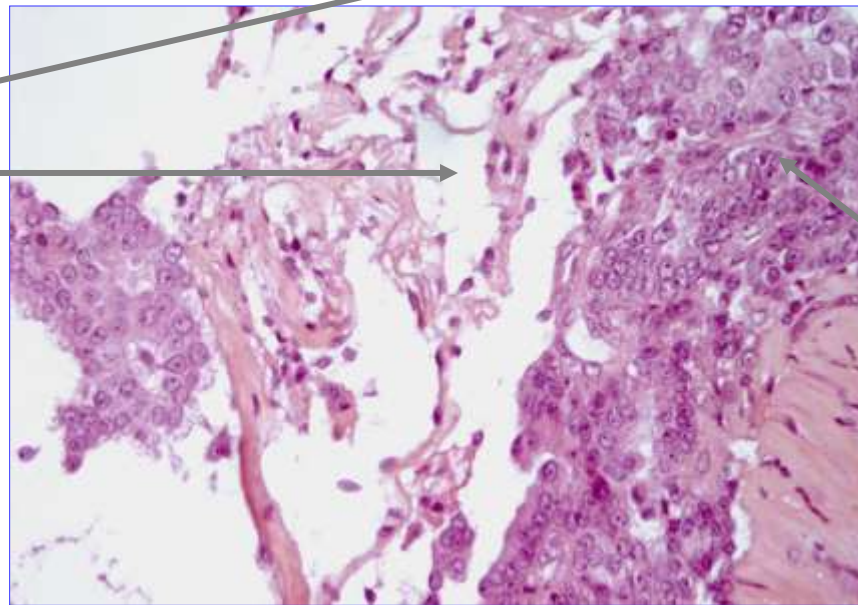
lame anapath



Microbiopsie sous scanner



Alvéoles



Tumeur

Rôle de l'anatomo-pathologiste en pathologie tumorale pulmonaire

- **Diagnostic de cancer** vs pathologie non tumorale
Type histologique de cancer
- Etudie la **pièce de résection** chirurgicale
Evalue les marges d'exérèse = la « qualité » de la résection
Pronostic: grades histopronostiques, **pTNM**
- Participe par son diagnostic au choix du traitement: chimiothérapie, radiothérapie, thérapies ciblées
- Participe aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaires

- **Pièces opératoires**
 - Examens extemporanés
 - Etude de «type sémiologique»
 - Macroscopique
 - Microscopique
 - Rédaction d'un CR diagnostique

Morphologie

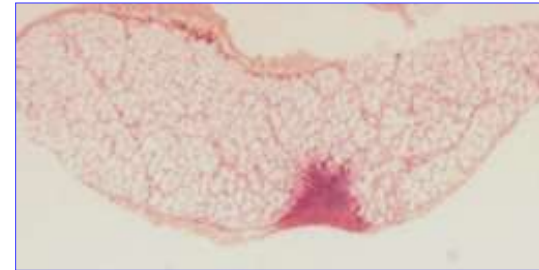
Macroscopie



Examen clinique
sur pièce opératoire

Importance de cibler les
prélèvements

Lésion(s)
Limite(s)
Autre(s).....



Microscopie



EXAMEN EXTEMPORANE

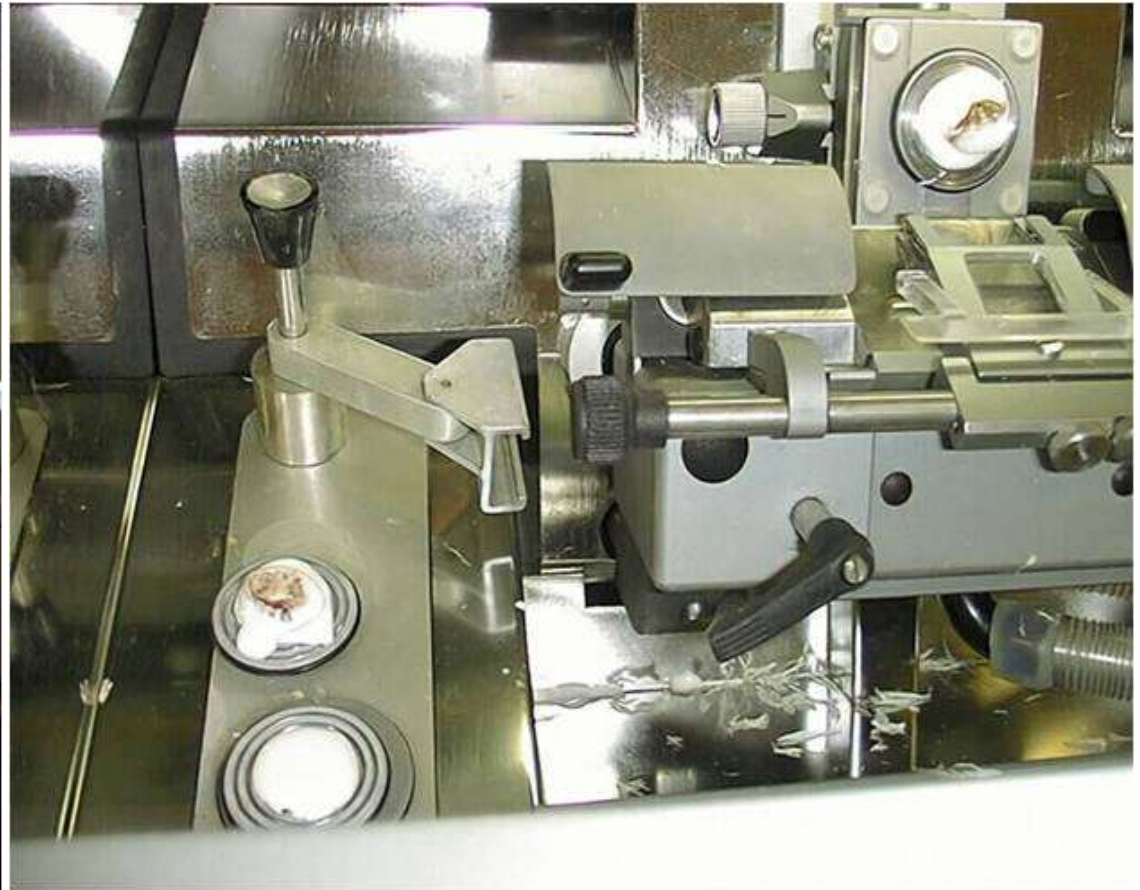
sur tissu frais (=non fixé) durci par congélation

peropératoire, rapide 15mn

- **Indications:** modifications du geste thérapeutique
 - **preuve** diagnostique,
 - métastase ganglionnaire,
 - état des limites ex : bronche
- Contraintes techniques
- Inconvénients et limites :
 - Risque d'erreur (5%) : qualité non optimale de la technique extemporané
 - Induit des altérations tissulaires définitives

EXAMEN EXTEMPORANE

sur tissu frais (=non fixé) durci par congélation



Cryostat

EXAMEN EXTEMPORANE

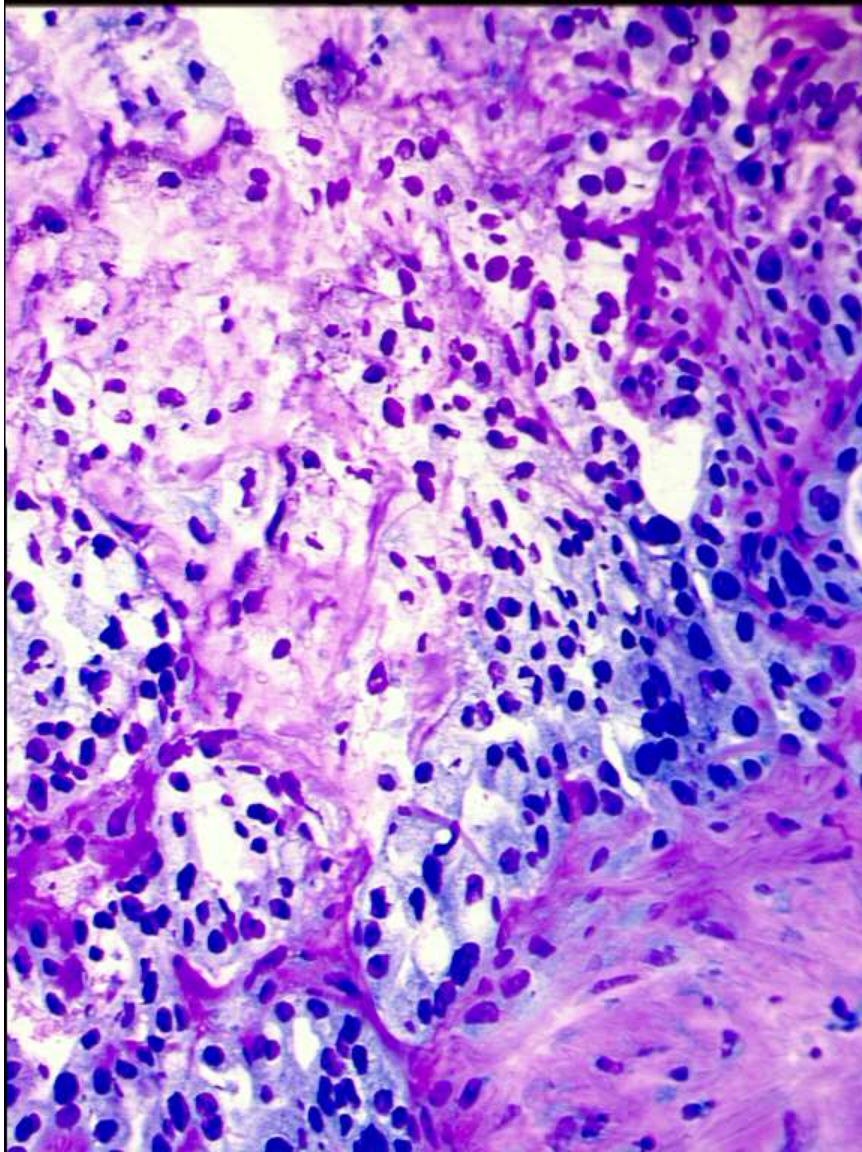
cancérologie ++

Attention

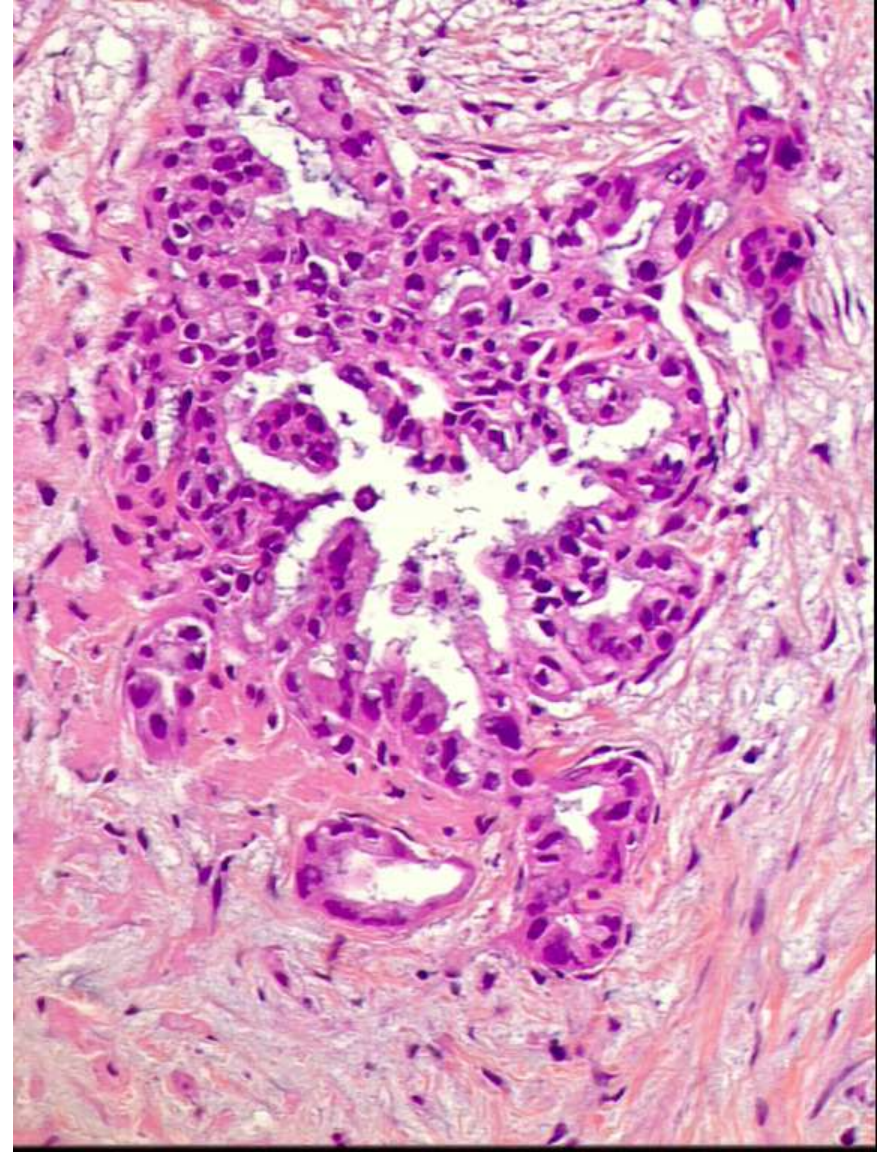
moins fiable que l'examen définitif qui sera le seul examen à prendre en compte (confirmation ou non de l'extemporane)

Ce n'est pas un diagnostic rapide mais oriente le geste du chirurgien

Examen Extemporané



Technique Conventionnelle

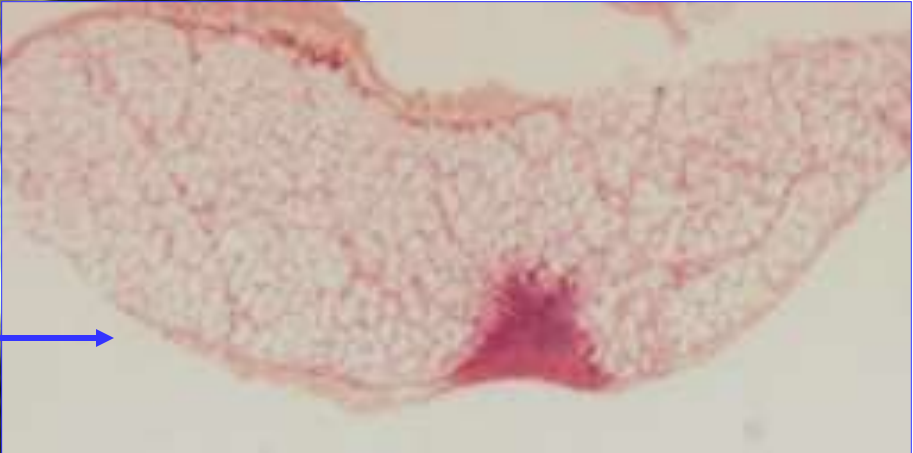
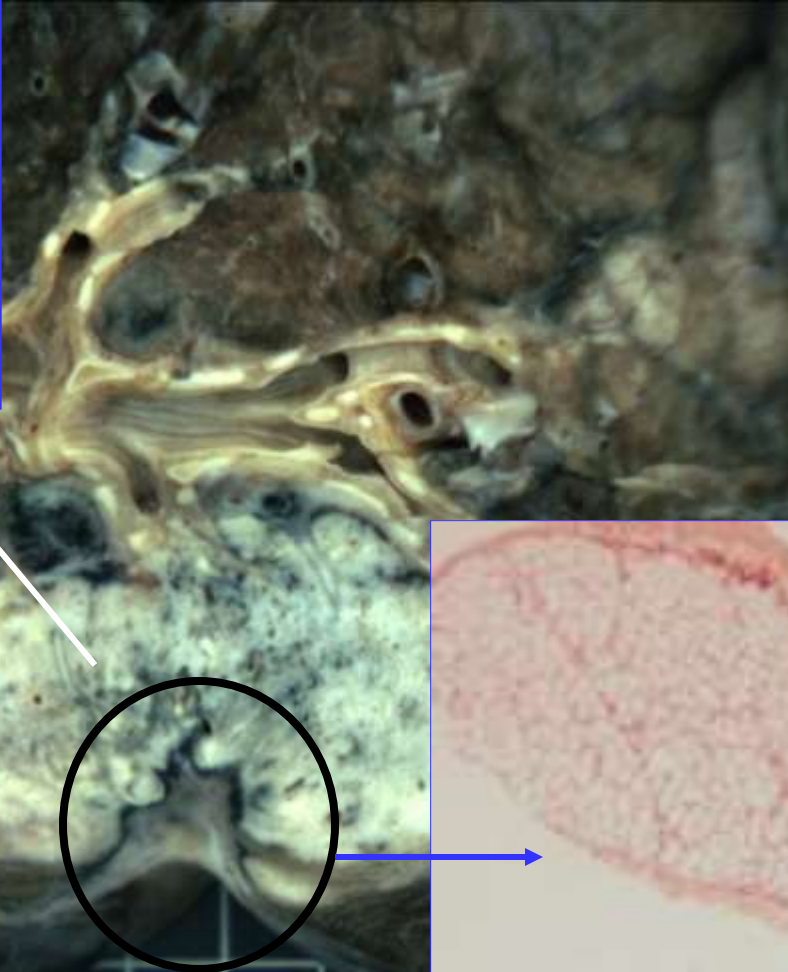
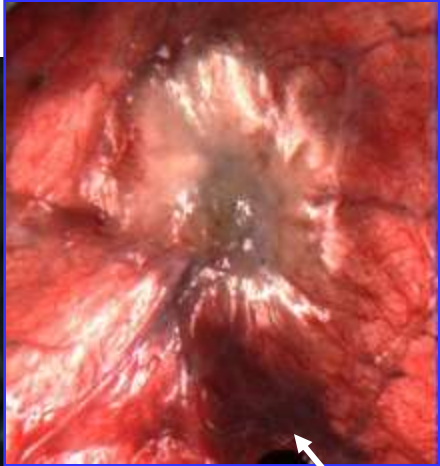


Pièces opératoires

ETUDE MACROSCOPIQUE

1. Examen à l'état frais :
2. Fixation (24 heures), Formol +++
3. Prélèvements sur la pièce fixée
 - repérés sur un schéma
 - prélèvements portant sur:
 - la tumeur
 - le tissu péri tumoral
 - les limites de resection
4. Etapes techniques: inclusion, coupes colorations (24 / 48 heures au minimum...)

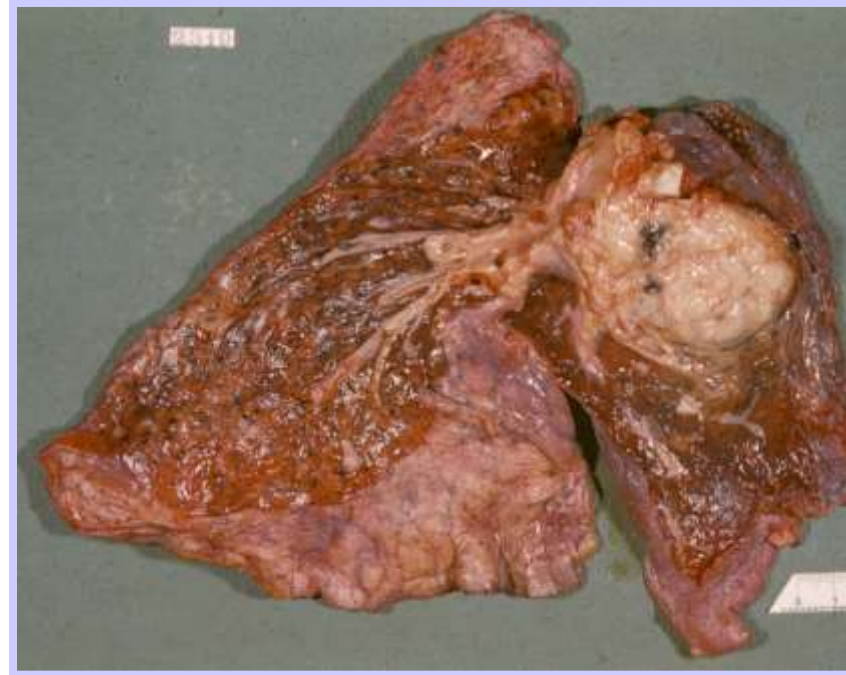
Morphologie- Macroscopie



Rétraction pleurale

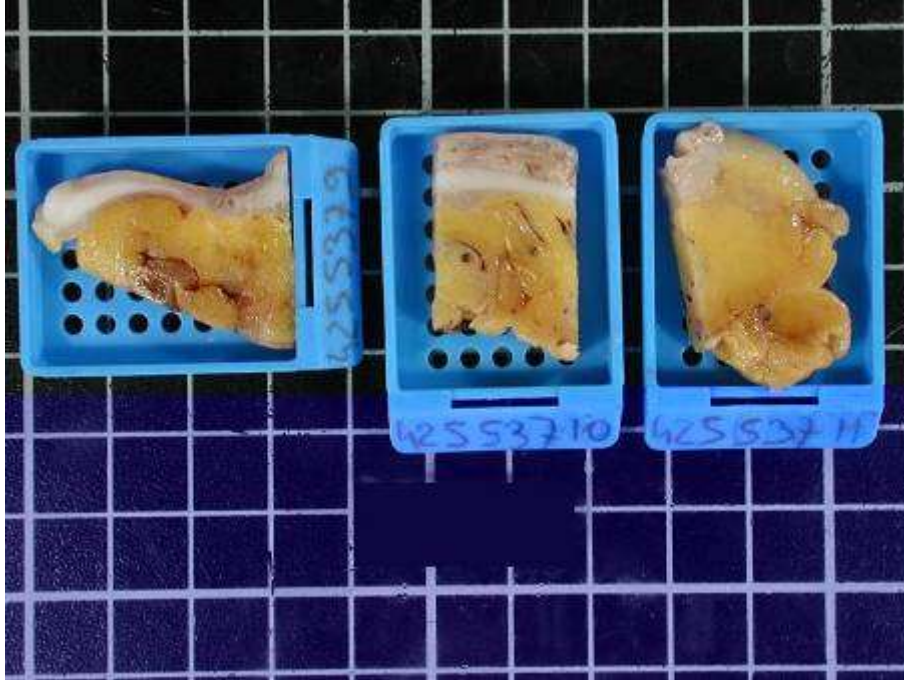
Examen macroscopique

- situation
- taille
- consistance
- Aspect/couleur
- limites de la résection
- autres lésions à distance
- sélection des prélèvements



BUTS en pathologie tumorale : établir le pTNM et la « qualité de l'exérèse »

Examen macroscopique

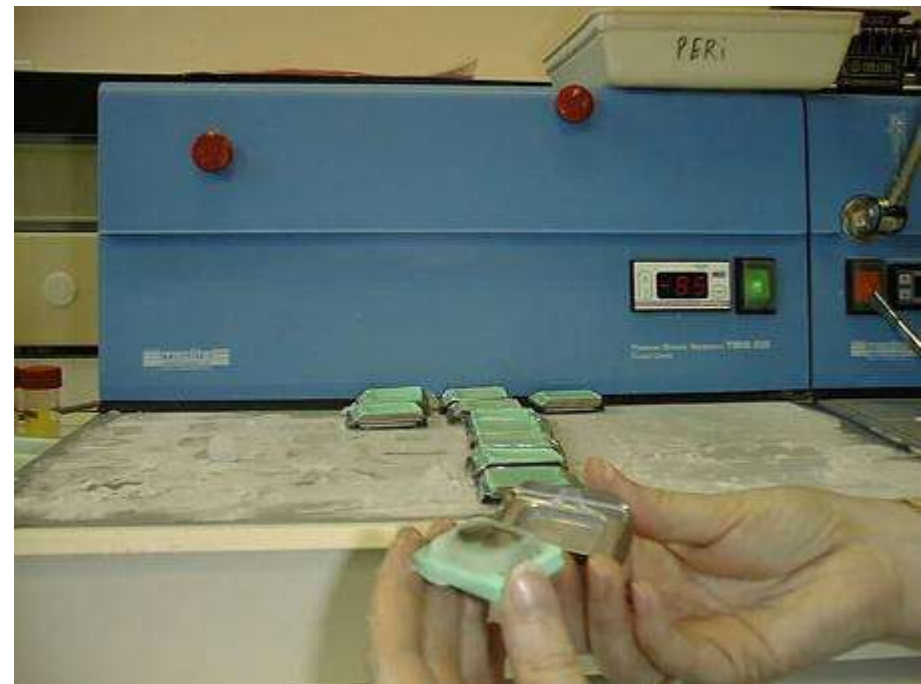
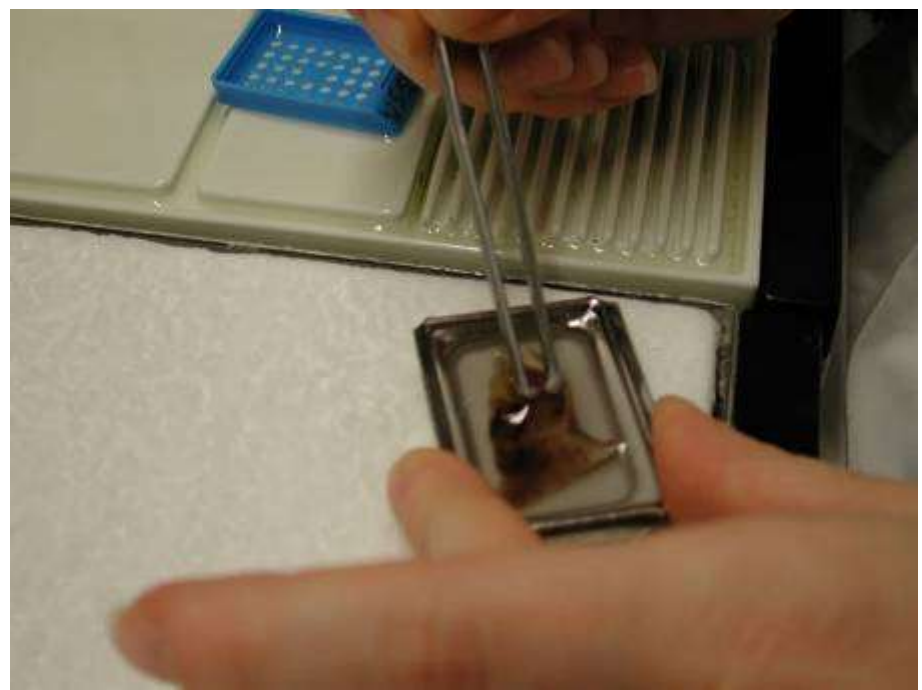


Préparation des échantillons tissulaires :

- Déshydratation
- Bains d'alcools
- Toluène
- Paraffine liquide



Création de blocs de paraffine

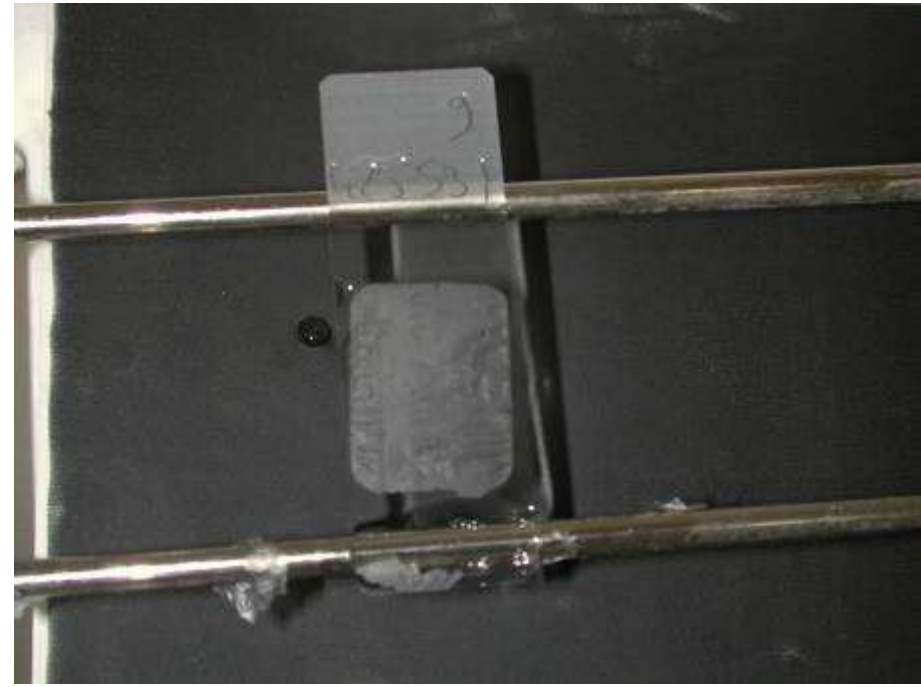


Différentes tailles de prélèvements



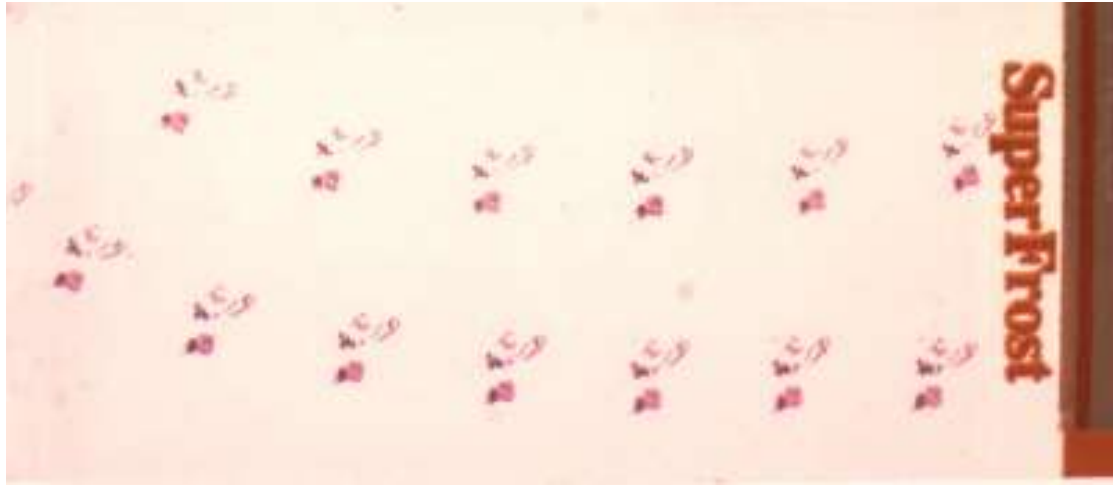
Coupes de rubans de paraffine





Coloration HES:
Hématoxyline Eosine Safran



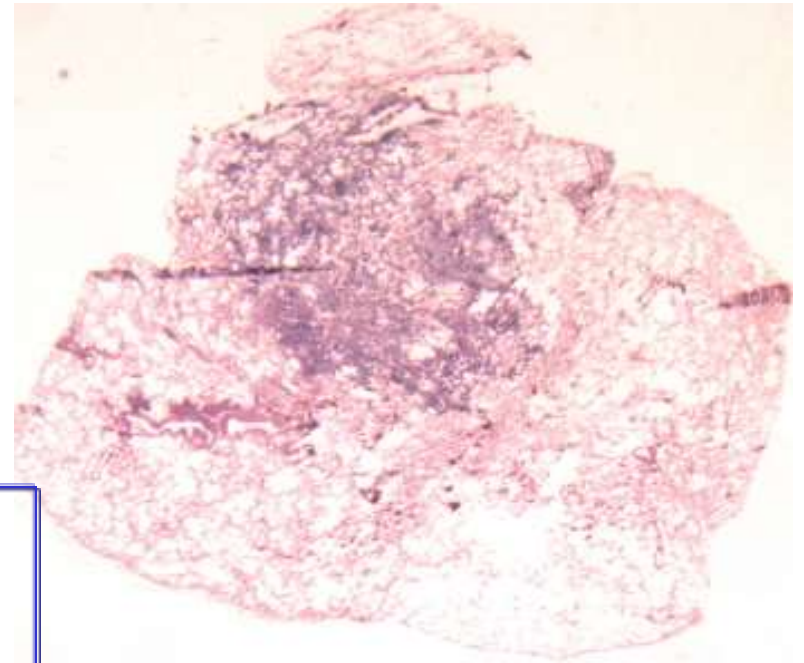


Echelle de taille des prélèvements reçus au laboratoire d'ACP

Biopsie bronchique

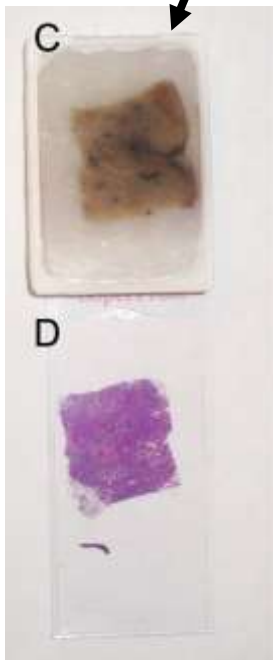
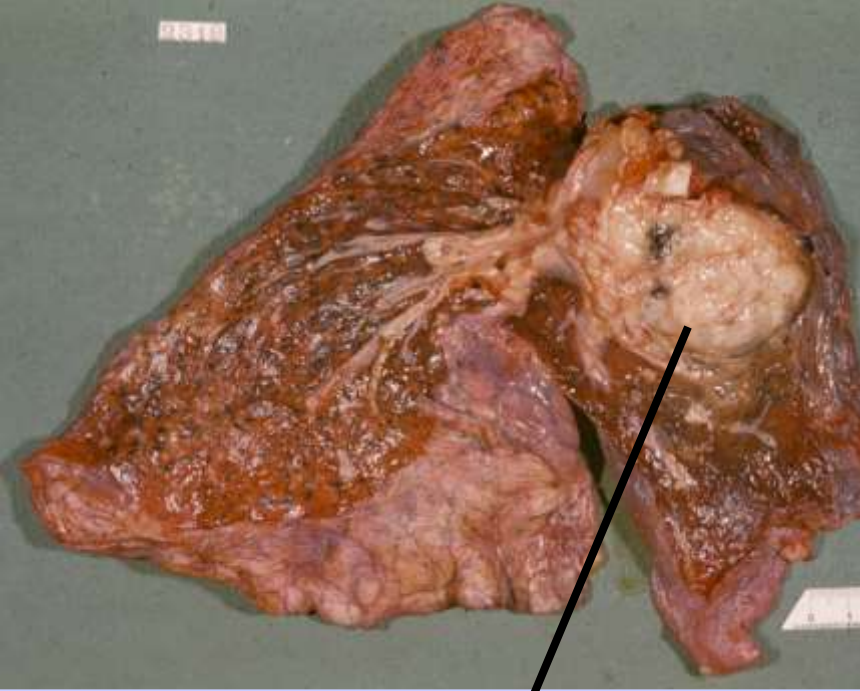
Bloc d'inclusion d'une pièce d'exérèse chirurgicale

Le diagnostic est plus facile sur pièce opératoire que sur petit prélèvement....



Interprétation de la lésion

NB: importance ++++ des renseignements cliniques fournis



ASSISTANCE
CHIRURGICALE
HÔPITAL
COCHIN
PARIS

DEMANDE D'EXAMEN D'ANATOMIE ET DE
CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Service demandeur: *ORL*
Salle: *NT*
Demande émise le: *26 OCT 1999*

N 457555
N 457555
N 457555
N 457555
N 457555
N 457555

RENCIGNEMENTS CLINIQUES (1):
gêne multi-hétéro-oculaire

TRAITEMENTS RECUS:
(radiations, antibiotiques, hormones...)

EXAMENS ANATOMO-PATHOLOGIQUES ANTERIEURS:
(date, numéro éventuel et résultat)
*p> de S.H de malignité au Ex
de lésions hétéro standard c.p.*

RECHERCHES PARTICULIERES DEMANDEES:

N° d'inscription au laboratoire: *14411*
Date de réception: *26/10/99*
Valeur en B: *14411*

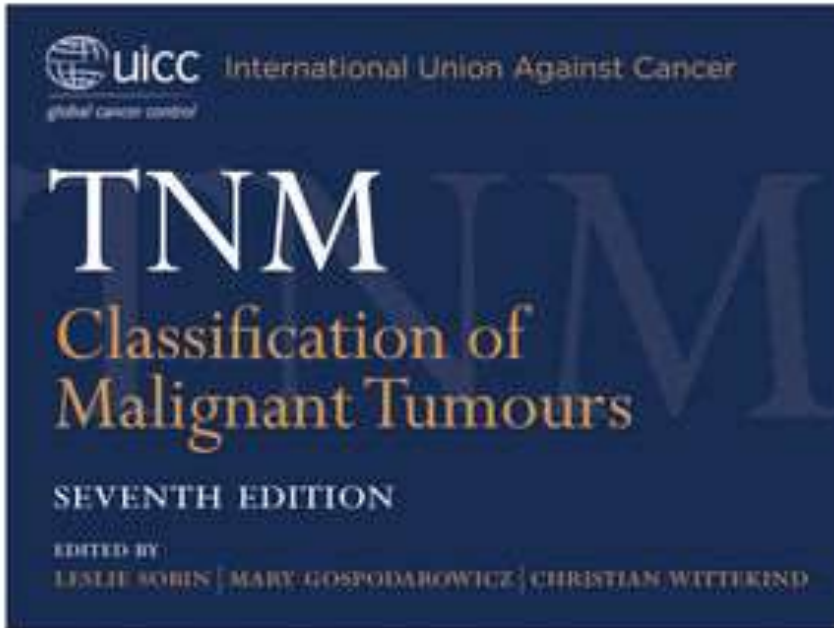
Schéma sommaire des lésions: *ORL*

Diagnostic et synthèse

- **Rédaction du compte rendu pièce opératoire**
 - Site côté / lobe / segment
 - Taille (T) / nombre
 - Etat des recoupes bronchique et vasculaires (R)
 - Plèvre (T)
 - Ganglions proximaux n° 10 à 14 (N1)
 - Ganglions distaux/médiastinaux n° 1 à 9 (N2)
 - Autre tumeur
 - Type histologique

Permet d'établir le pTNM

Classification TNM



Classification TNM (Tumor/Node/Metastasis)

- Classification internationale
- Concerne la plupart des cancers
- Adaptée à chaque organe
- pTNM = pathological TNM, établi selon l'analyse histologique
- Evaluer l'extension de la tumeur
- Élément majeur du pronostic



Principes et buts de la classification TNM

T : Taille et extension de la tumeur

- T0: pas de tumeur primitive
- Tis: Carcinome in situ
- T1 - T4: dimension ou extension maximale de la tumeur

TNM 2016, cancer du poumon

T : Tumeur

Tis carcinome in situ

T1a tumeur < 1cm

T1b tumeur >1cm mais < 2cm

T1c tumeur > 2cm mais < 3 cm

T2a tumeur > 3cm mais < 4 cm

T2b tumeur > 4cm mais < 5 cm

tumeur envahissant la plèvre viscérale sans dépassement

T3 tumeur <5cm mais <7cm envahissant au moins une des structures suivantes : plèvre médiastinale ou pariétale, paroi, diaphragme, péricarde

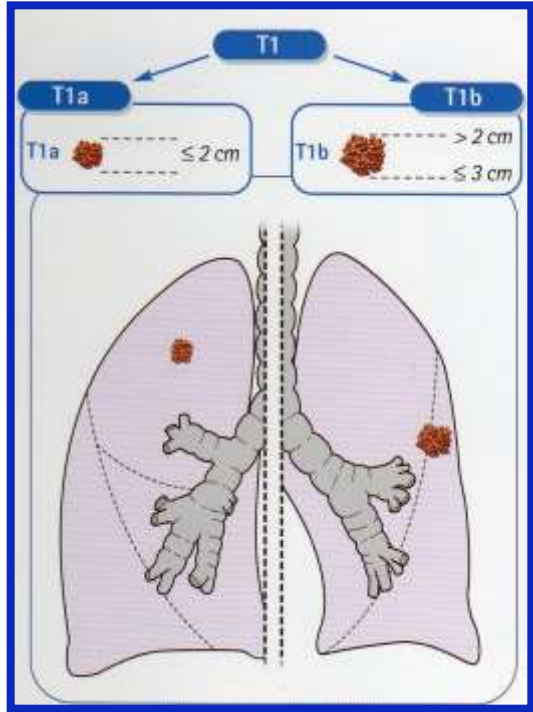
tumeur associée à un nodule tumoral satellite dans le même lobe

tumeur envahissant la plèvre pariétale

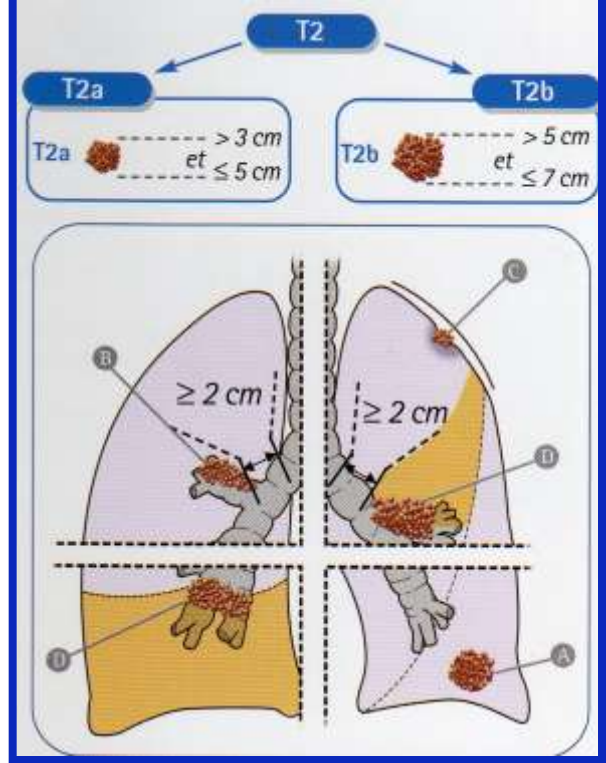
T4 tumeur >7cm envahissant les organes du médiastin (œsophage, trachée, carène, cœur, gros vx) ou les corps vertébraux

tumeur associée à un nodule tumoral satellite dans un autre lobe homolatéral

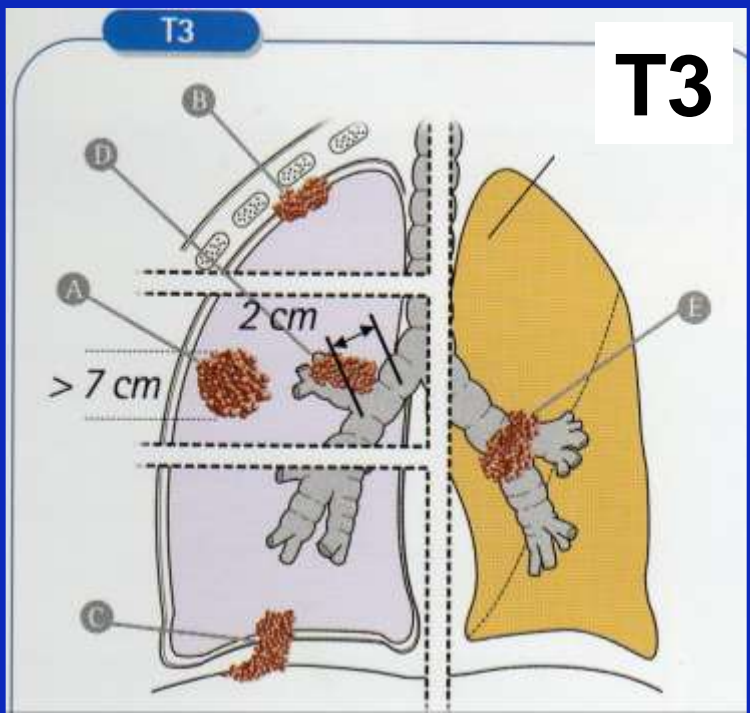
T1



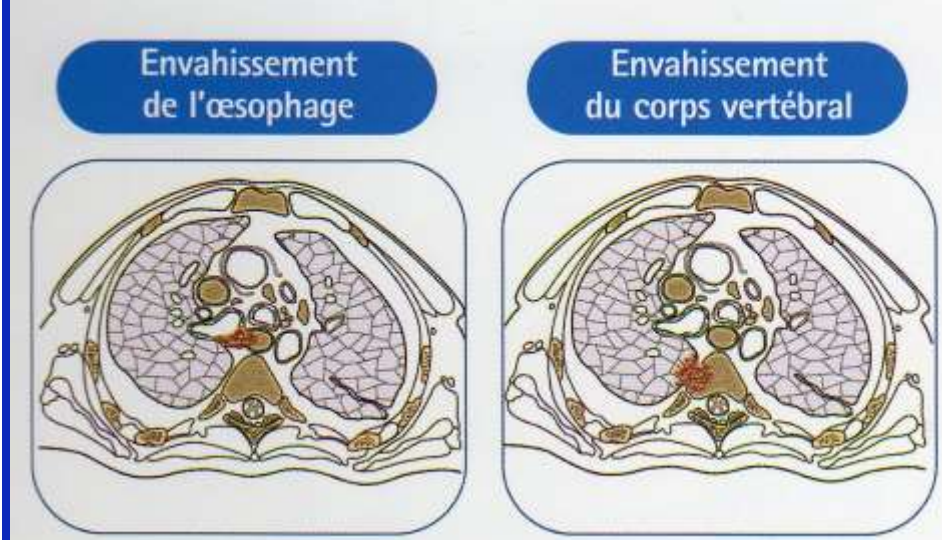
T2



T3



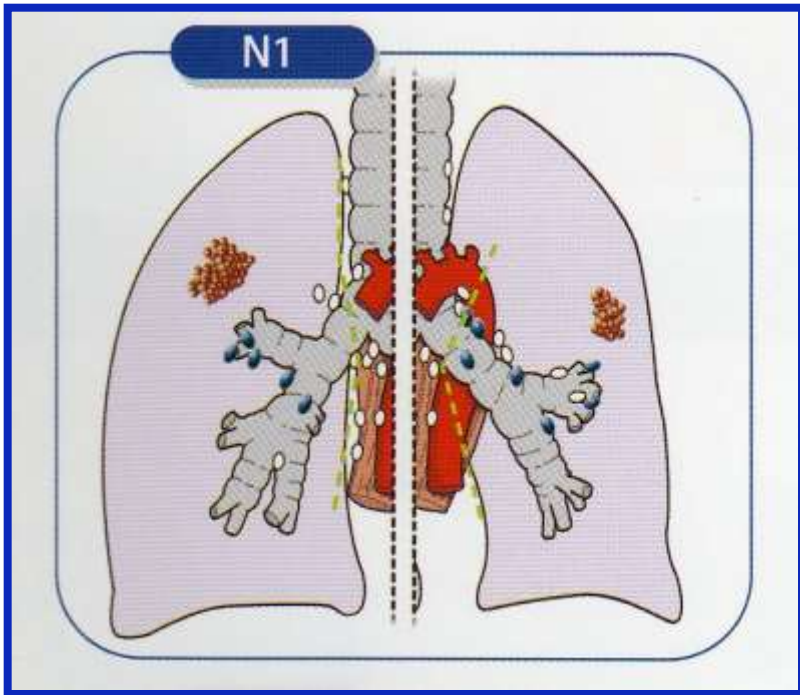
T4



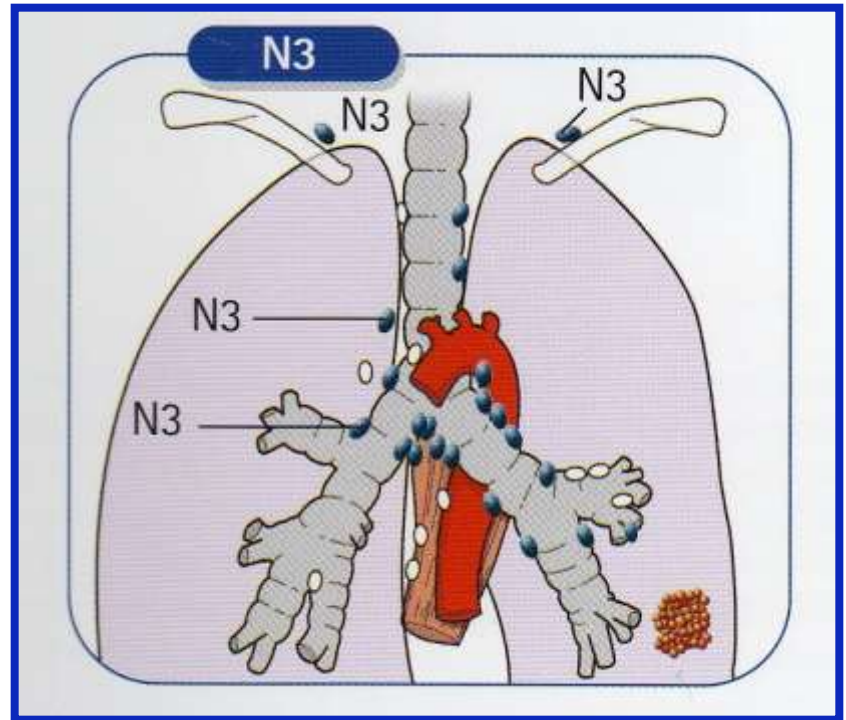
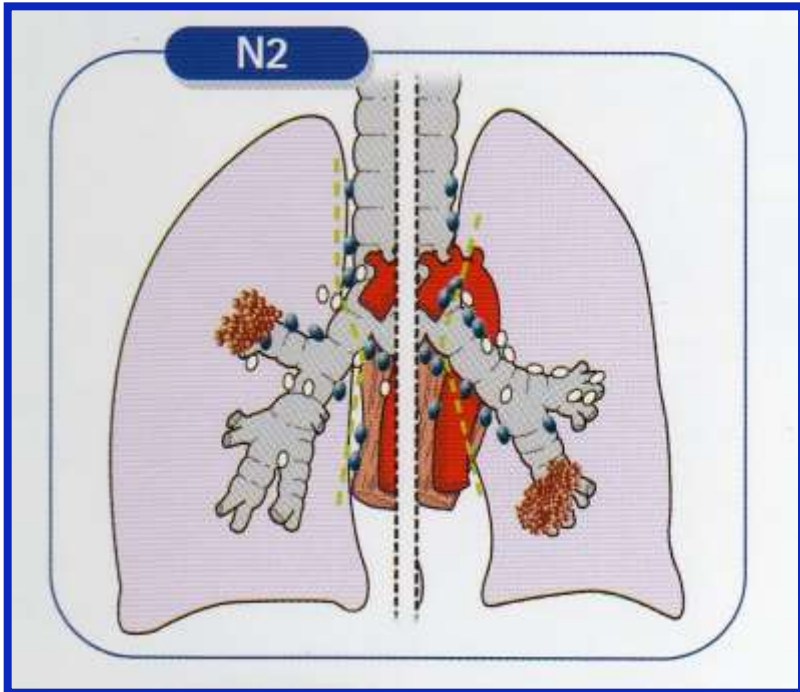
Principes et buts de la classification TNM

N : métastase ganglionnaire

- Nombre et/ou siège des ganglions envahis :
- N0, N1, N2, N3, Nx



Métastases ganglionnaires : N

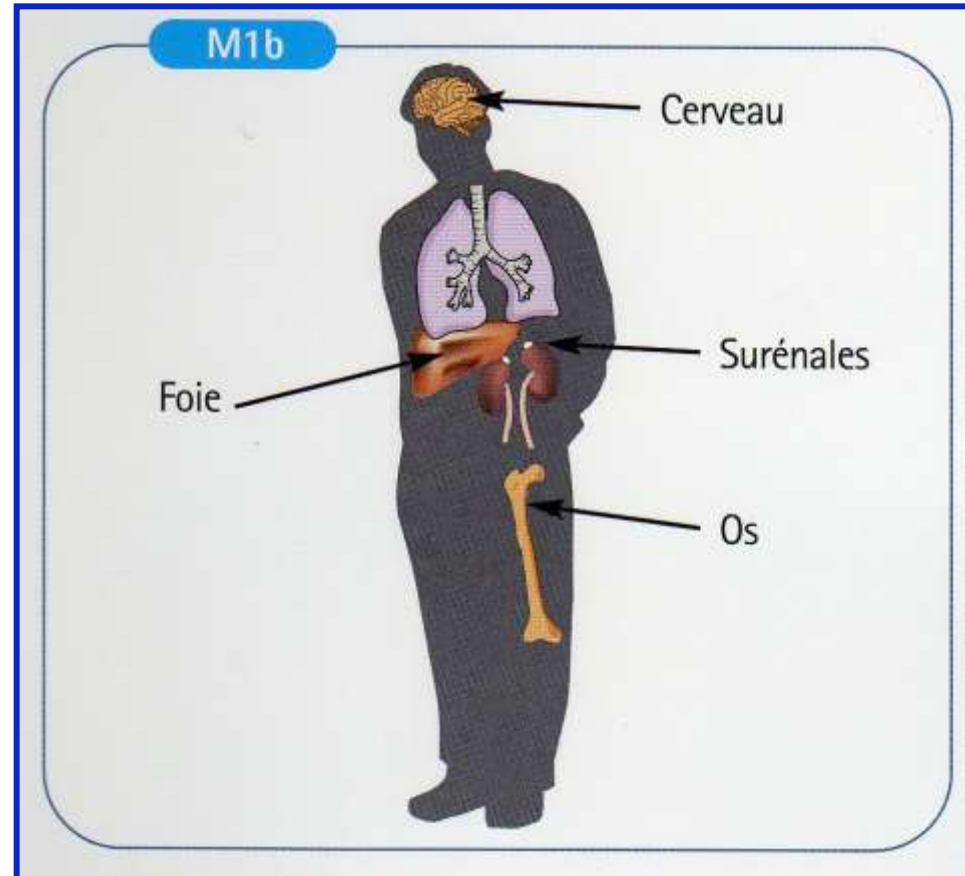
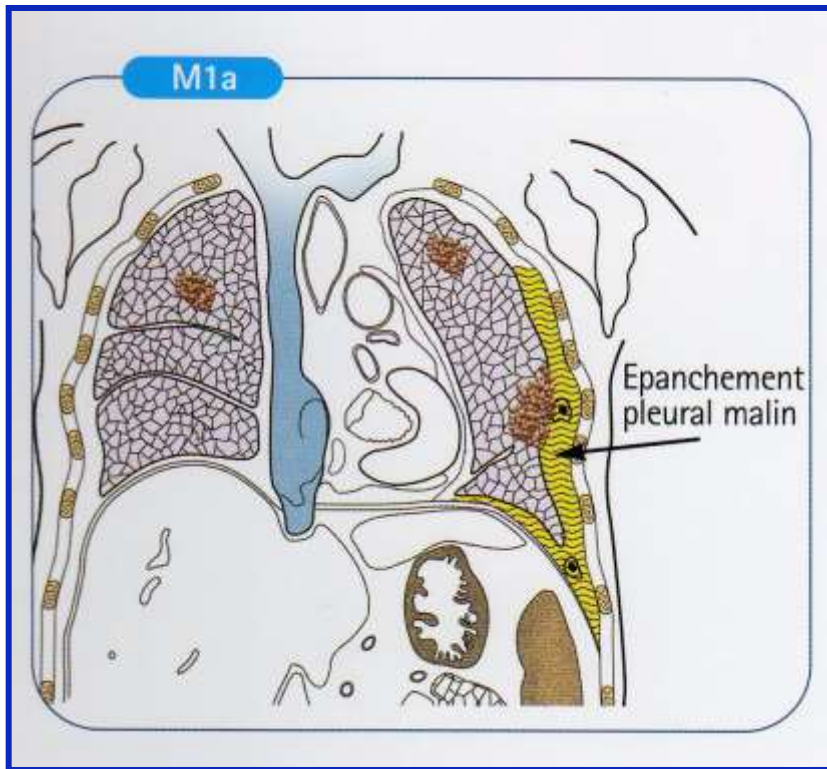


Principes et buts de la classification TNM

M : métastase à distance

- M0: pas de métastase
- M1a et M1b : métastases à distance
- Mx: métastase non évaluable

Métastases : M



Principes et buts de la classification TNM

Valeur pronostique +++ du TNM

Permet d'adapter le traitement:

radio/chimiothérapie des atteintes ganglionnaires
chimiothérapie des stades M1 ou 2....

Rôle de l'anatomo-pathologiste en pathologie tumorale pulmonaire

- **Diagnostic de cancer** vs pathologie non tumorale
Type histologique de cancer
- Etudie la **pièce de résection** chirurgicale
Evalue les marges d'exérèse = la « qualité » de la résection
Pronostic: grades histopronostiques, **pTNM**
- Participe par son diagnostic au choix du traitement:
chimiothérapie, radiothérapie, thérapies ciblées
- Participe aux Réunions de Concertation Pluridisciplinaires

Cancer du poumon et thérapies ciblées

- Croissance rapide du nombre d'anomalies moléculaires « **drivers oncogéniques** » identifiées ds CBNPC (EGFR, KRAS, ALK, BRAF...)
- Certaines répondent à des thérapies ciblées (ex: mutations EGFR)
- Recherche d'altérations moléculaires **systematique** pour les patients ne relevant pas d'un traitement locorégional

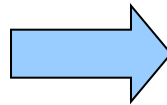
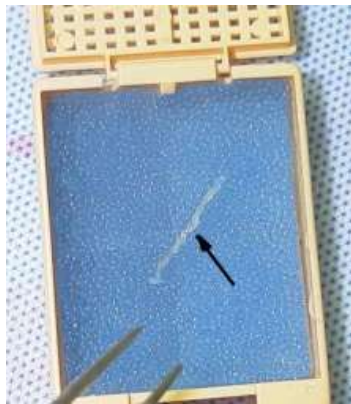


Mars 2015



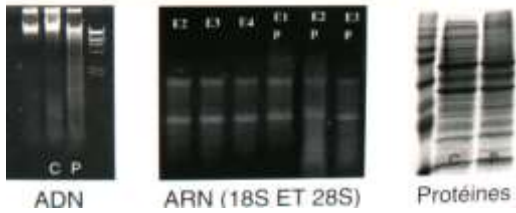
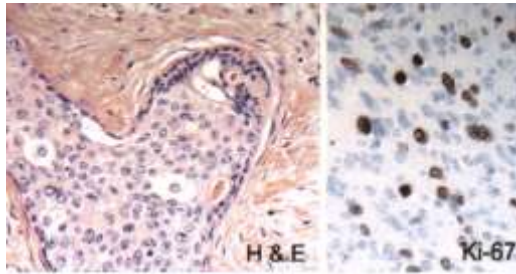
Cancer du poumon et thérapies ciblées

- Rôle ++ de l'anapath dans
 - la gestion du tissu tumoral
 - la recherche de biomarqueurs en IHC
 - l'interface avec la biologie moléculaire

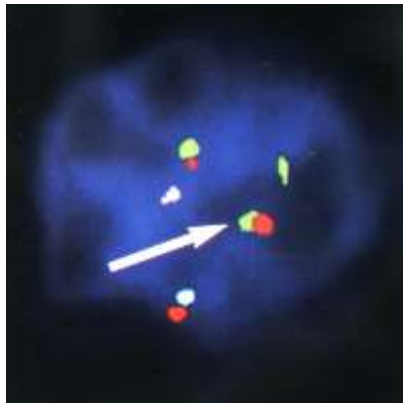
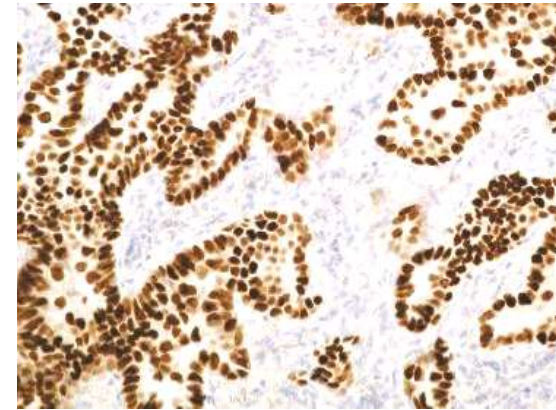


extraction d'ADN à partir d'une biopsie

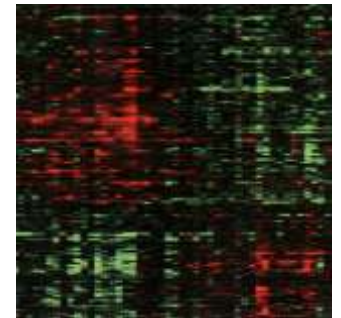
TECHNIQUES COMPLEMENTAIRES



Colorations spéciales
Immunohistochimie



FISH (hybridation *in situ*)



**Biologie Moléculaire +++ pour
indication de thérapies ciblées**

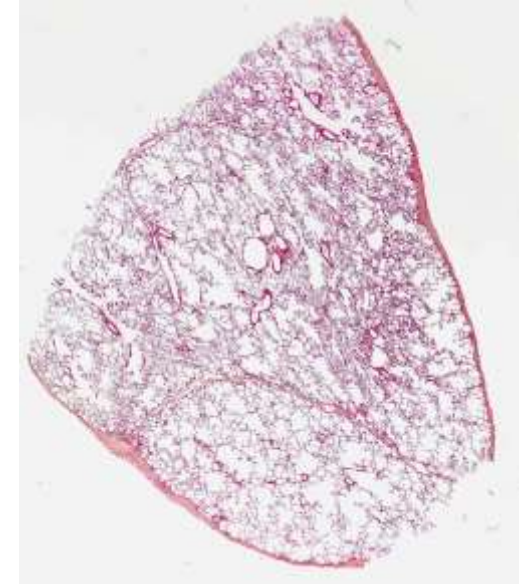
Diagnostic et synthèse

- Le compte rendu anatomopathologique
 - Affirme le diagnostic de malignité
 - Donne des éléments pronostiques
 - Permet le ciblage thérapeutique
- !!! Problématique des petits prélèvements
 - Diagnostic + difficile
 - Économiser le matériel pour permettre techniques complémentaires (IHC, biologie moléculaire)
 - 70% des CBNPC sont diagnostiqués à un stade inopérable (avancé)

A retenir

- **Principaux types histologiques de cancers du poumon**
- **Suivant la topographie et la taille de la tumeur**
 - mode de prélèvements différents
 - différence de sensibilité des méthodes de prélèvement
- **Importance des critères histologiques et cytologiques**
 - échantillons tissulaires de taille suffisante et de bonne qualité
 - fixation correcte (formol)
 - renseignements cliniques indispensables +++

A retenir



Rôle du pathologiste

dans la prise en charge du patient

- **diagnostic**
- **détection de l'expression de certains marqueurs pour cibler le traitement**
- **Gestion du prélèvement pour biologie moléculaire**
- **classification TNM, pronostic**

Egalement

- **surveillance de l'efficacité des traitements**
- **surveillance des conséquences des traitements (infections, toxicité)**