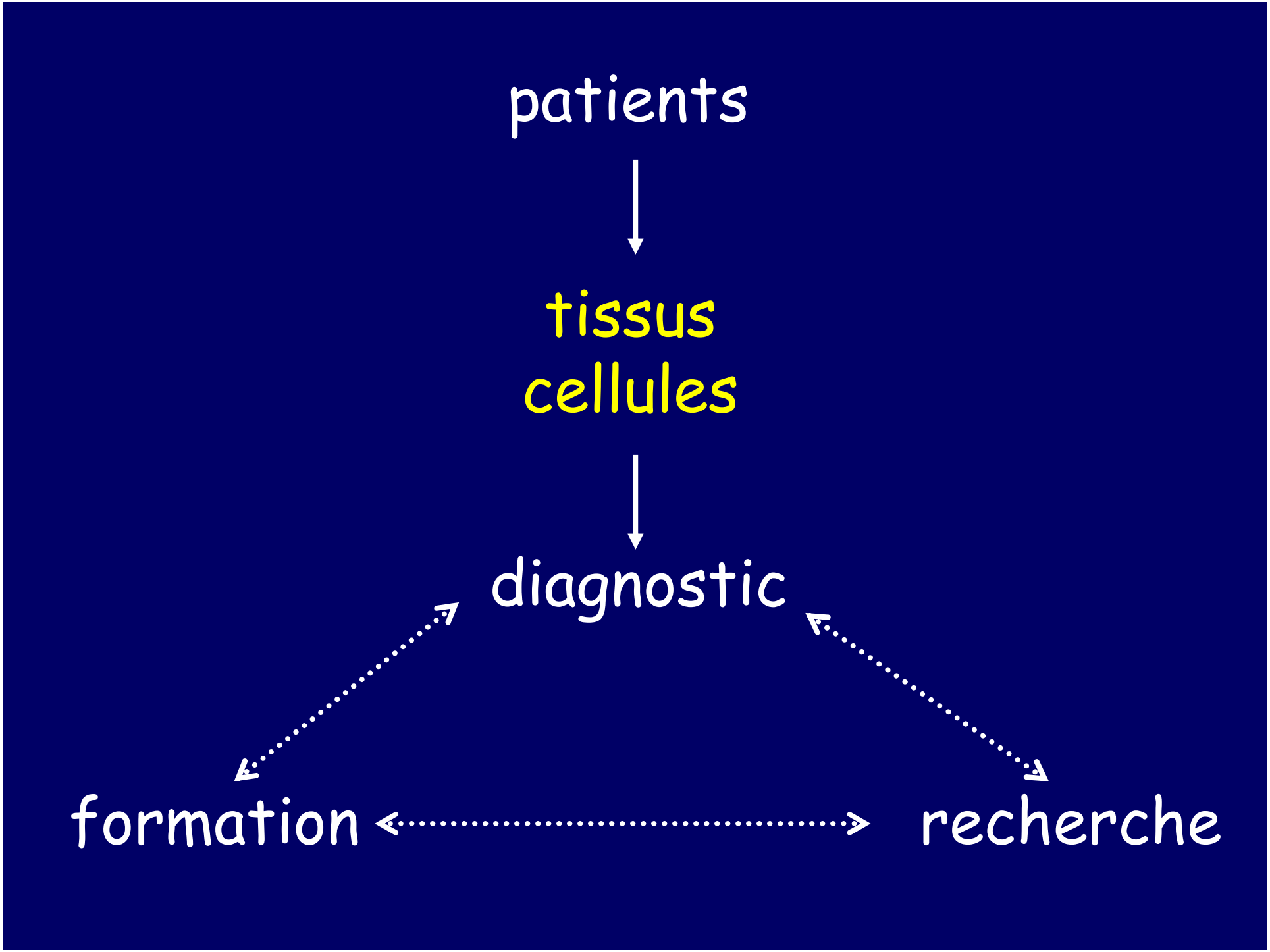
Le rôle du pathologiste en cancérologie

PCEM2
Faculté Denis Diderot
année 2007-2008

Qu 'est ce que la Pathologie ?


patients
tissus
cellules
diagnostic
formation
recherche

Un bon diagnostic permet :

- d'expliquer au patient l'évolution de sa maladie
- de prévoir d'éventuels autres examens
- de mettre en route le traitement adapté

Etude des lésions

Observables au cours de l'évolution d'une maladie

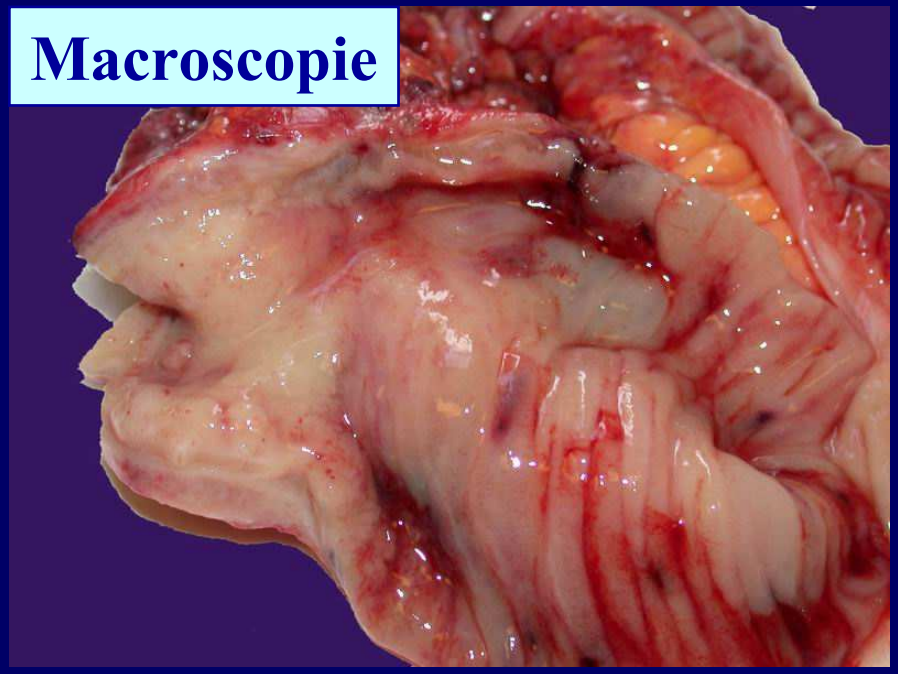
Macroscopie : à l'oeil nu :

Microscopie : photonique (G x 2 à x 1000)

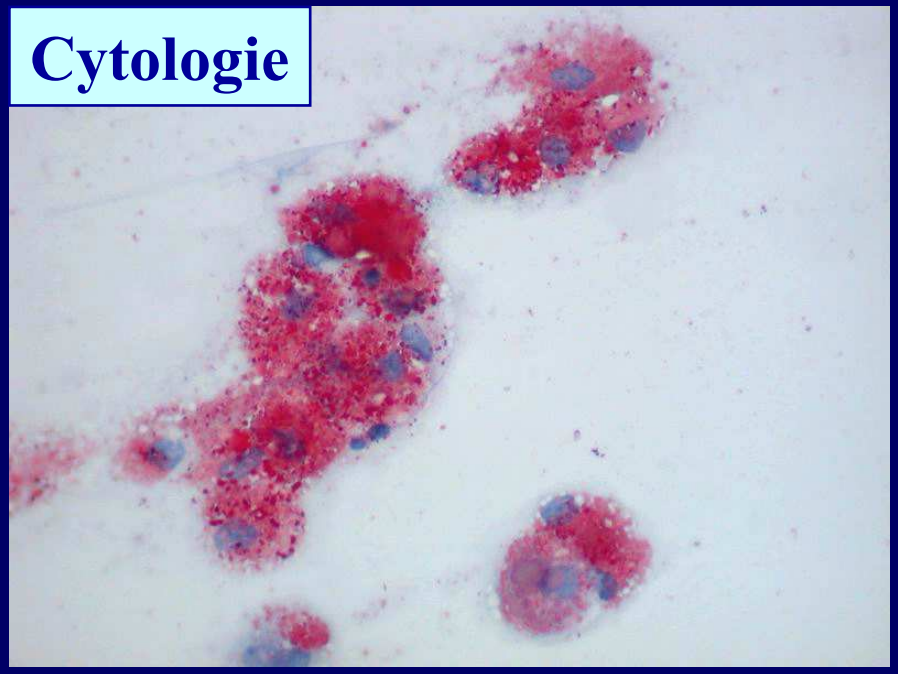
- sur des cellules isolées : cytologie
- sur des tissus : histologie

  pièce opératoire, biopsie

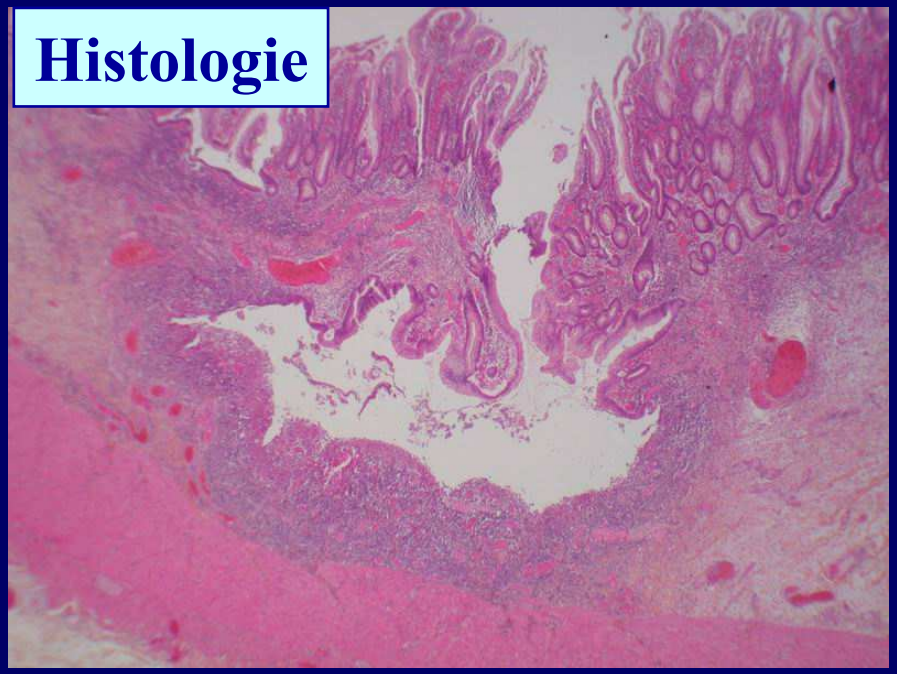
Macroscopie



Cytologie

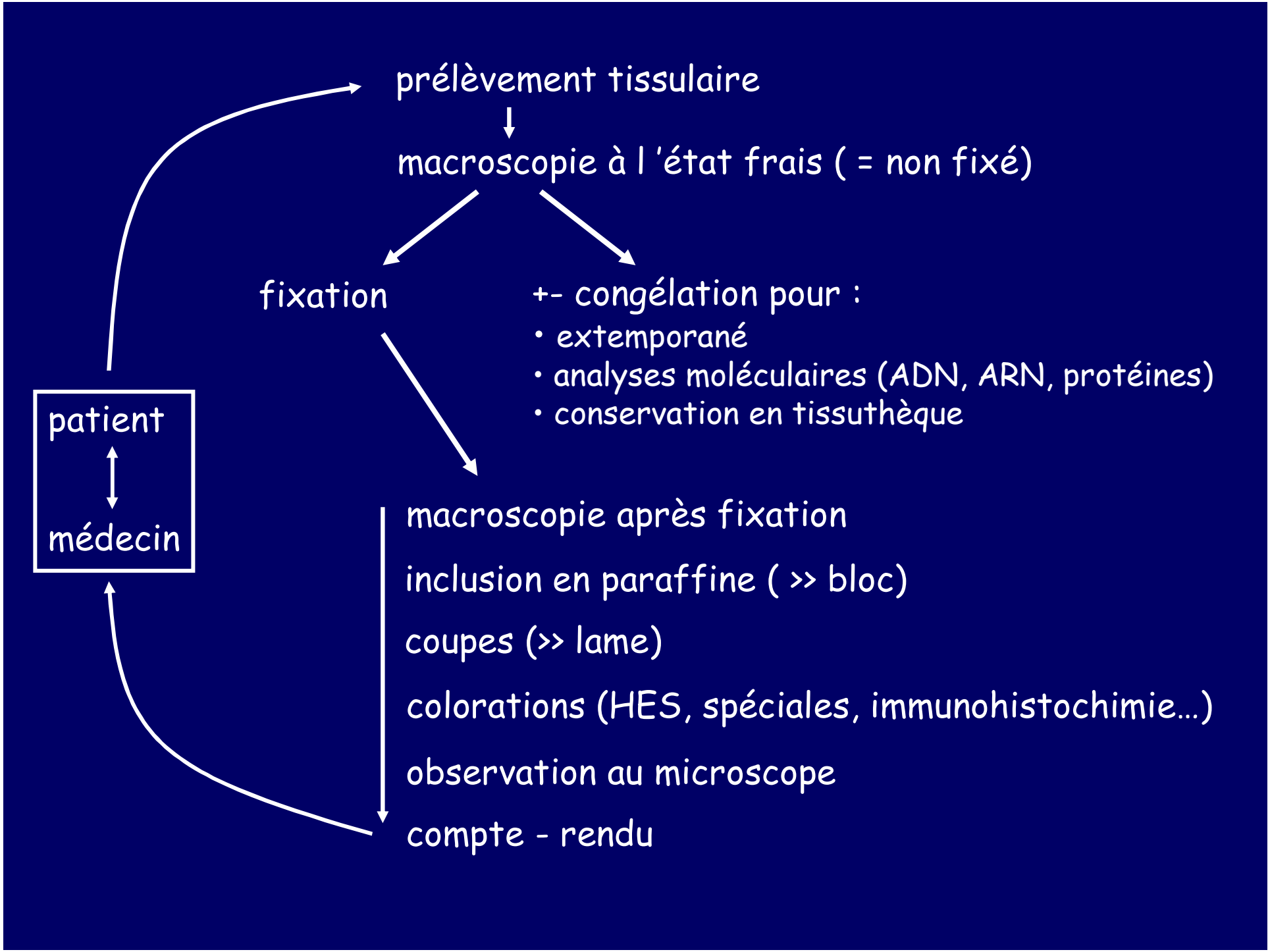


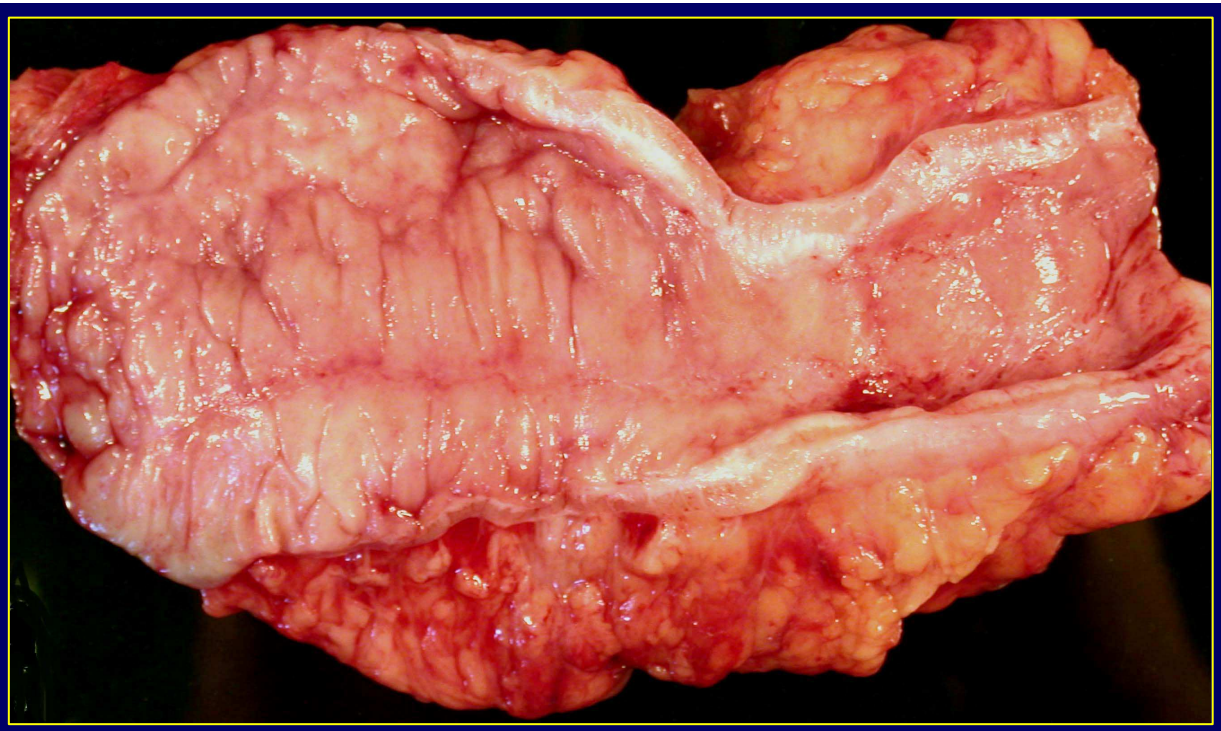
Histologie



Prélèvements

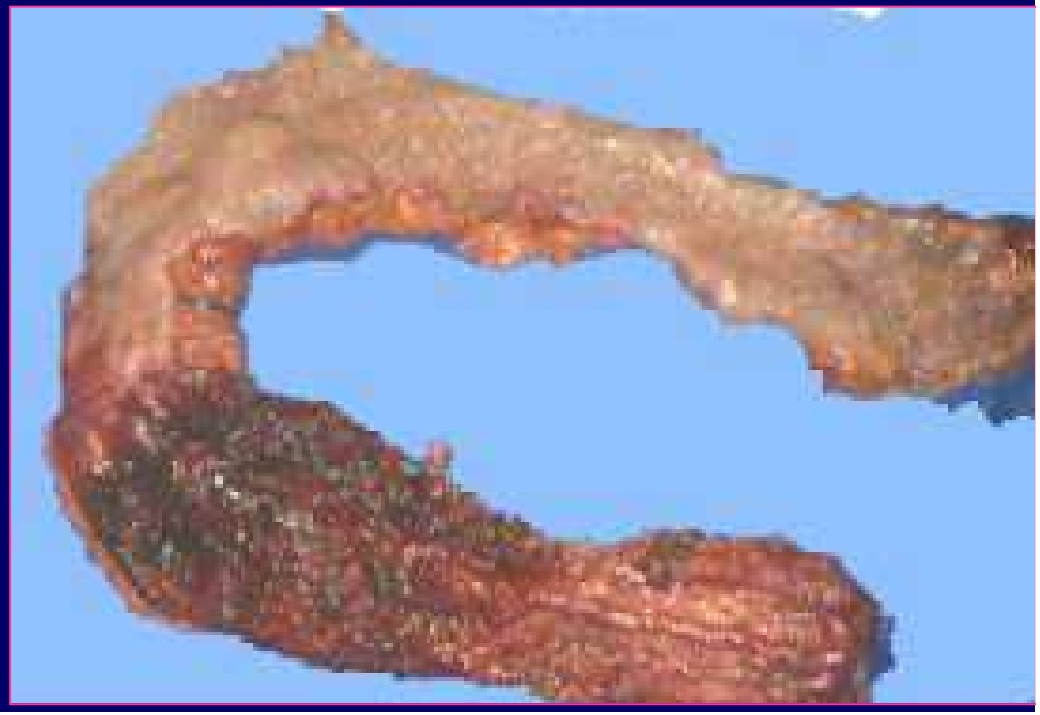
- Pièce opératoire
- Biopsies
- Prélèvements pour analyse cytologique
- Autopsies


prélèvement tissulaire
macroscopie à l 'état frais (= non fixé)
fixation
+- congélation pour :
• extemporané
• analyses moléculaires (ADN, ARN, protéines)
• conservation en tissuthèque
patient
médecin
macroscopie après fixation
inclusion en paraffine (>> bloc)
coupes (>> lame)
colorations (HES, spéciales, immunohistochimie…)
observation au microscope
compte - rendu



Non fixé : « frais »

Fixé au formol

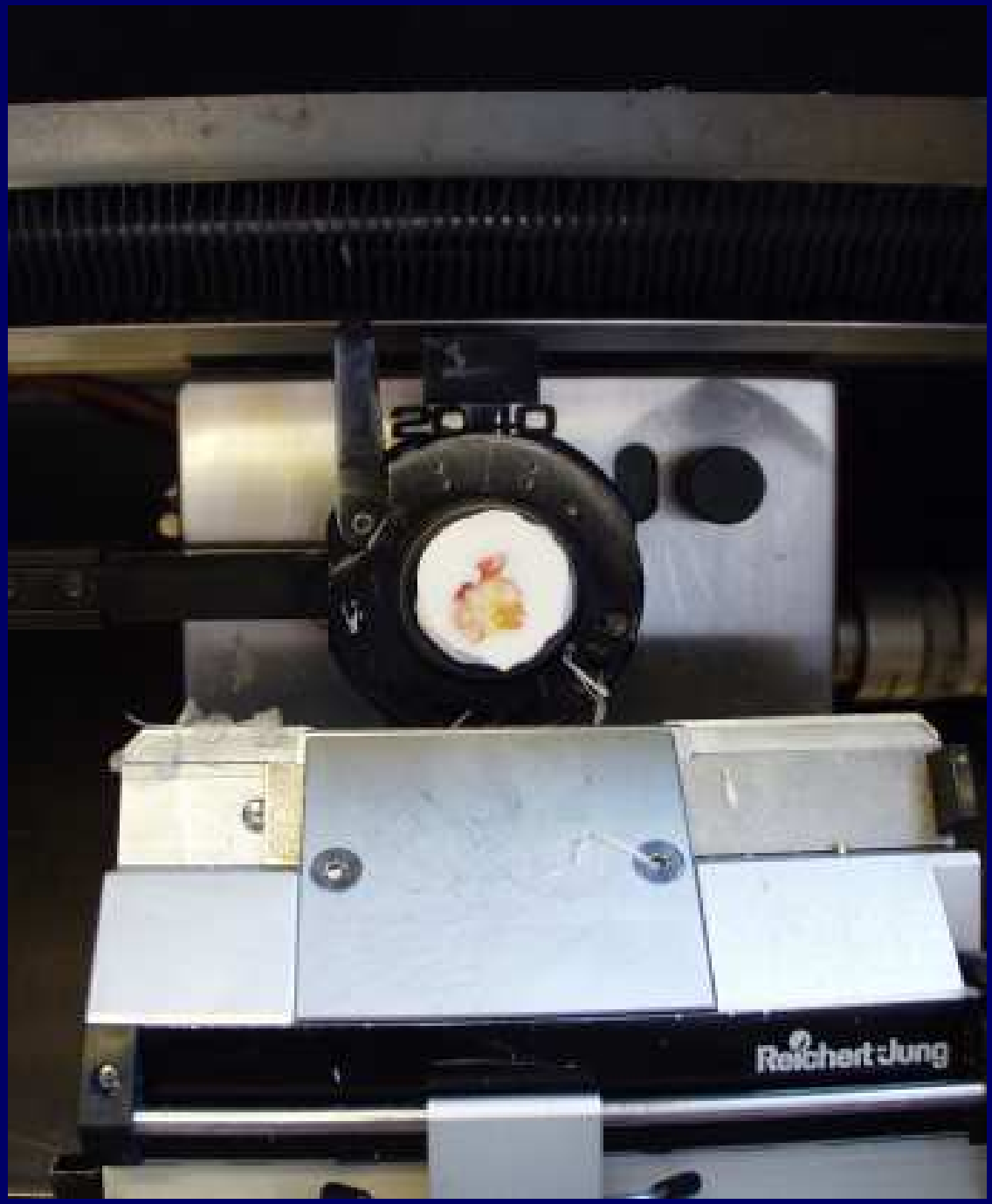


Congélation

-30°C, -80°C, azote liquide

- extemporané (voir cas clinique cancer du sein)
- analyses moléculaires (ADN, ARN, protéines)
- immunohistochimie (pour les Ag dénaturés par la fixation chimique)
- conservation en tissuthèque

14
12
10
8
40


Reichert Jung

Fixation

"Immobiliser et conserver les cellules et l'architecture tissulaire, de façon aussi proche que possible de leur aspect à l'état vivant"

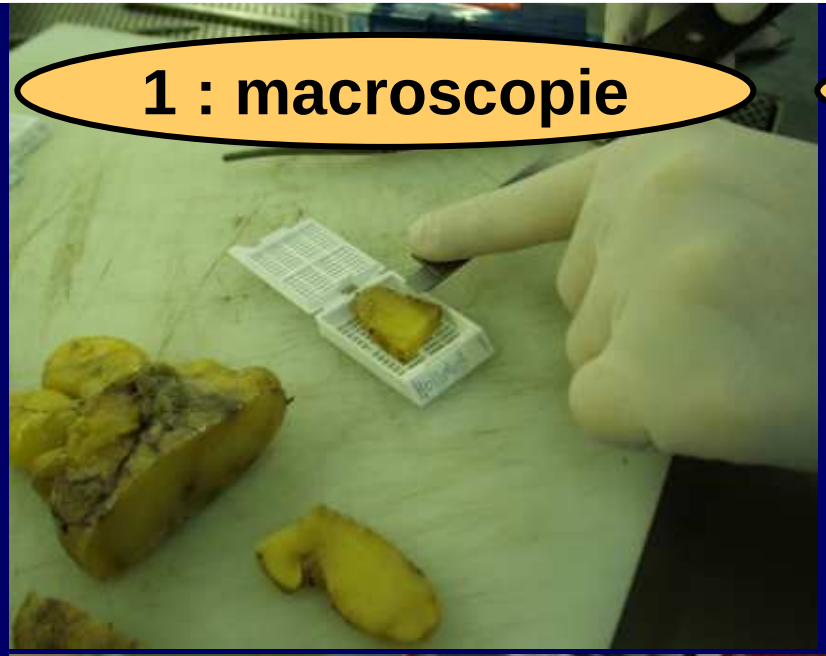
Fixateurs

formol ou associations à base de formol,

ou fixateurs non formoliques…

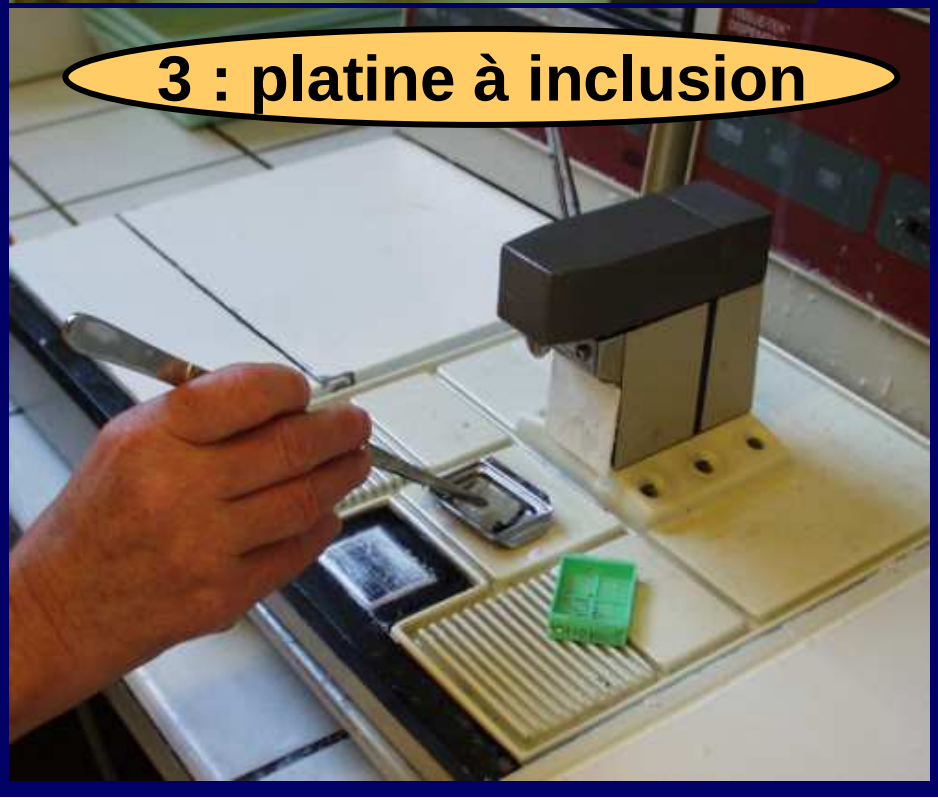
Après la fixation…

1 : macroscopie

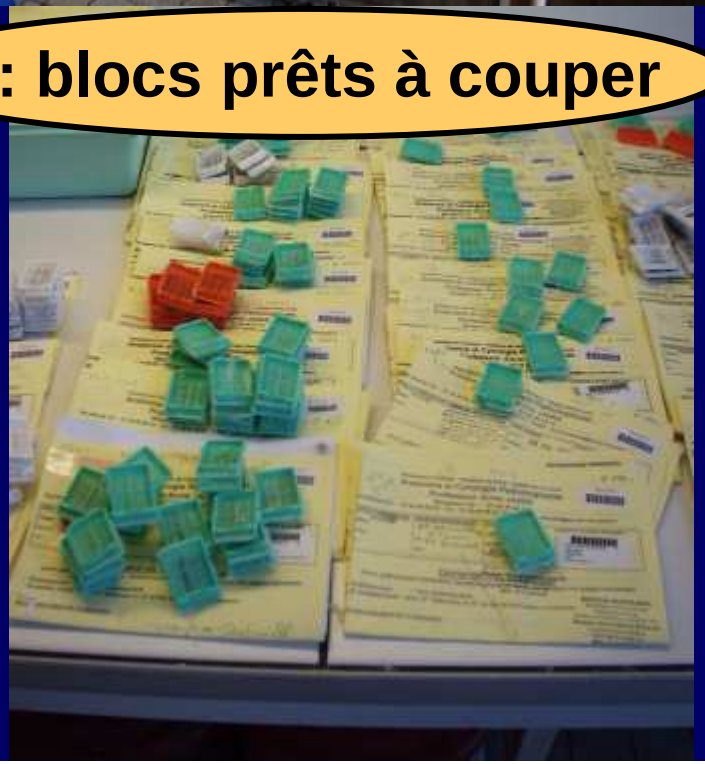


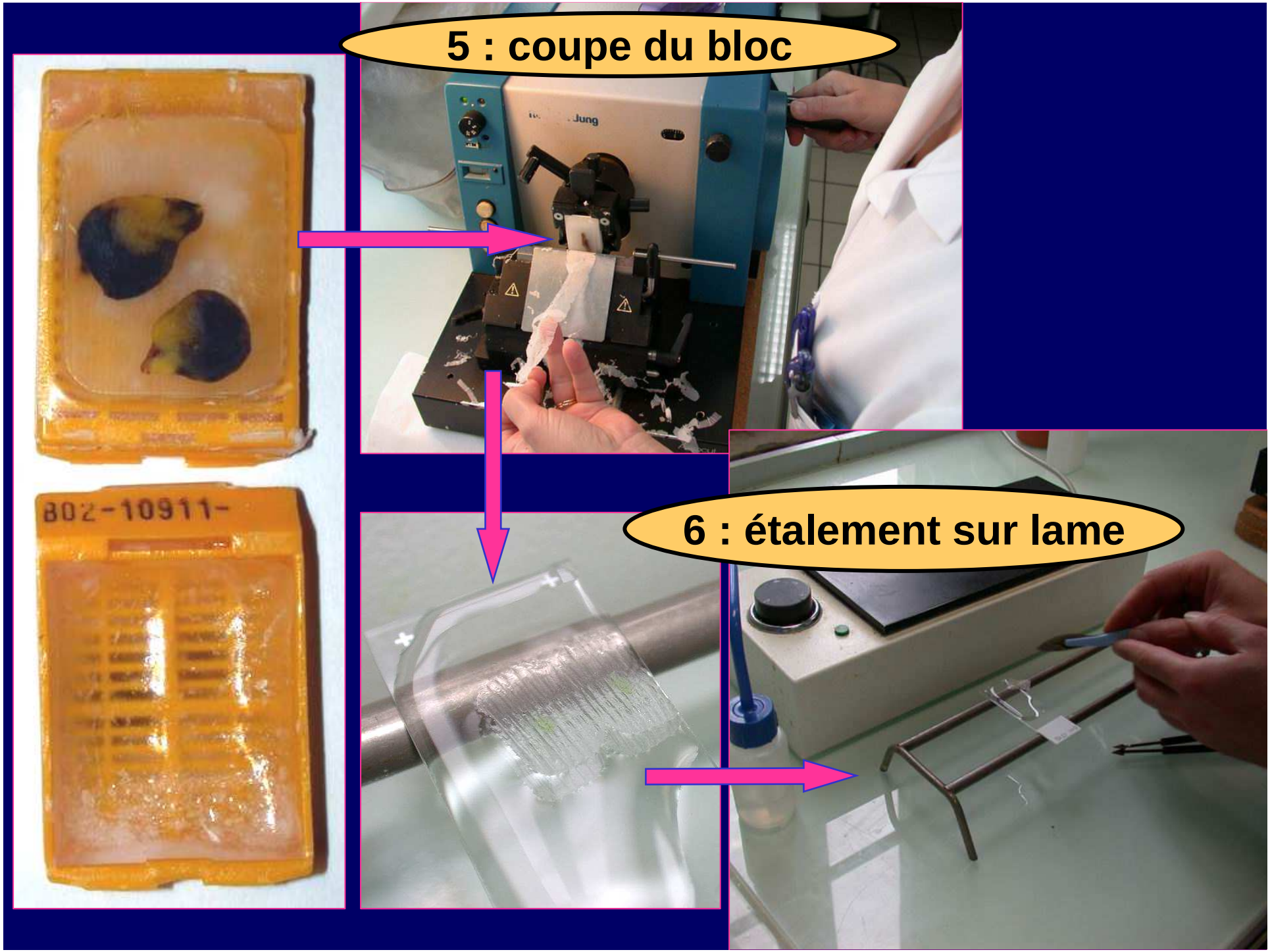
2 : automate à inclusion

3 : platine à inclusion

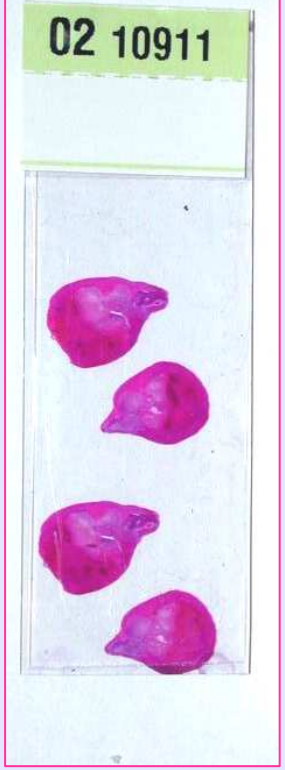


4 : blocs prêts à couper

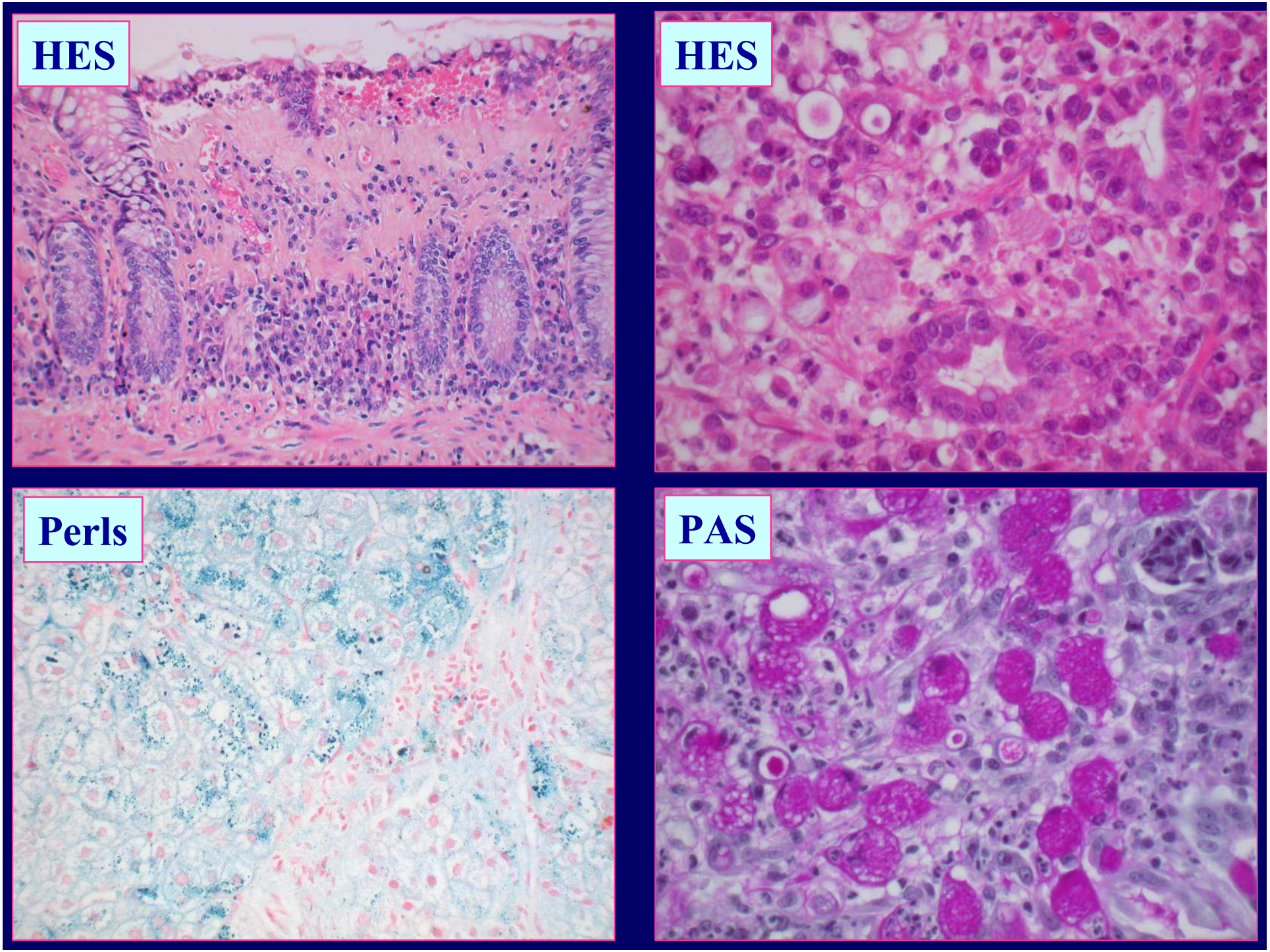



5 : coupe du bloc
6 : étalement sur lame
BOZ-10911-

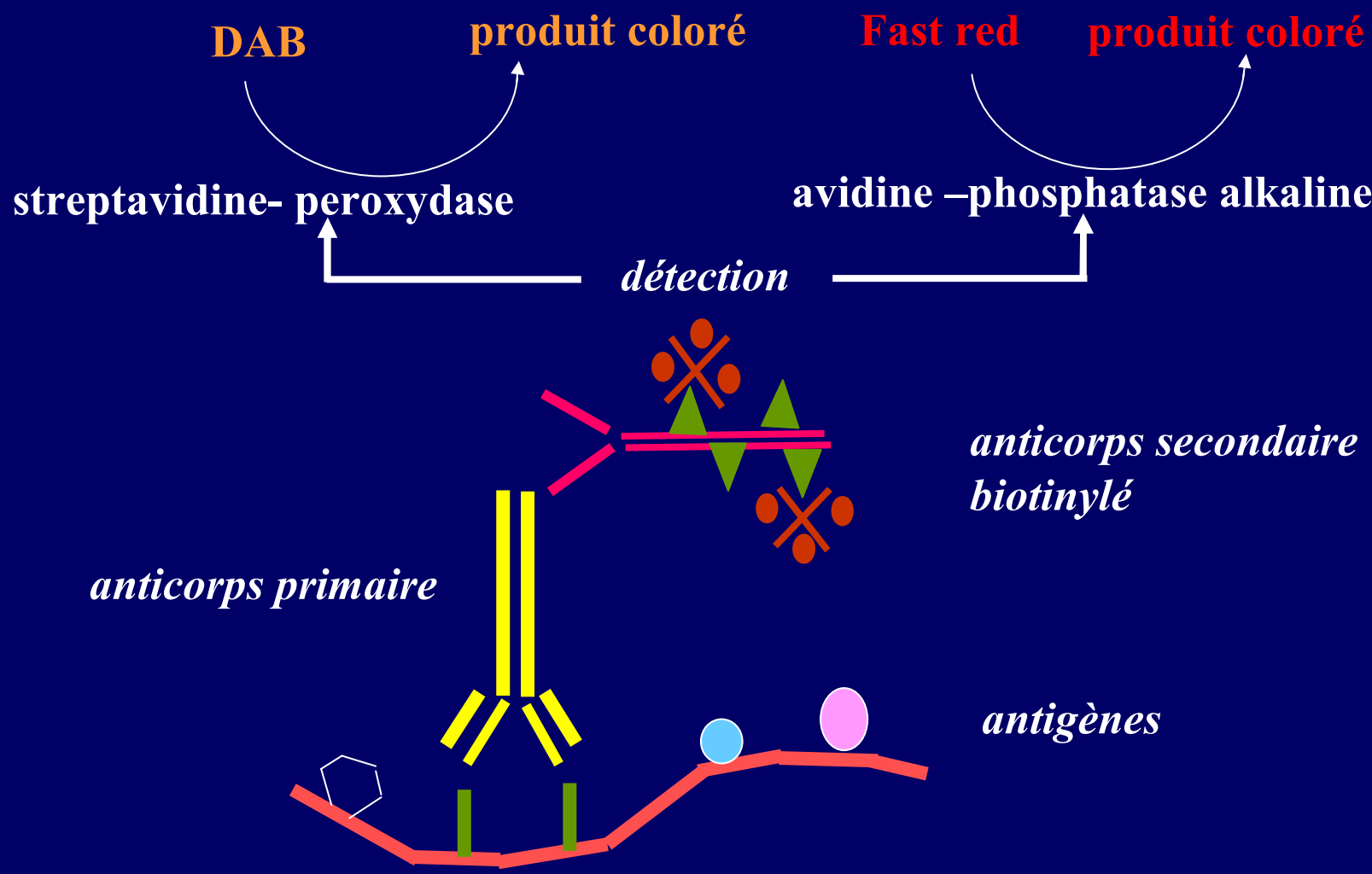
8 : montage



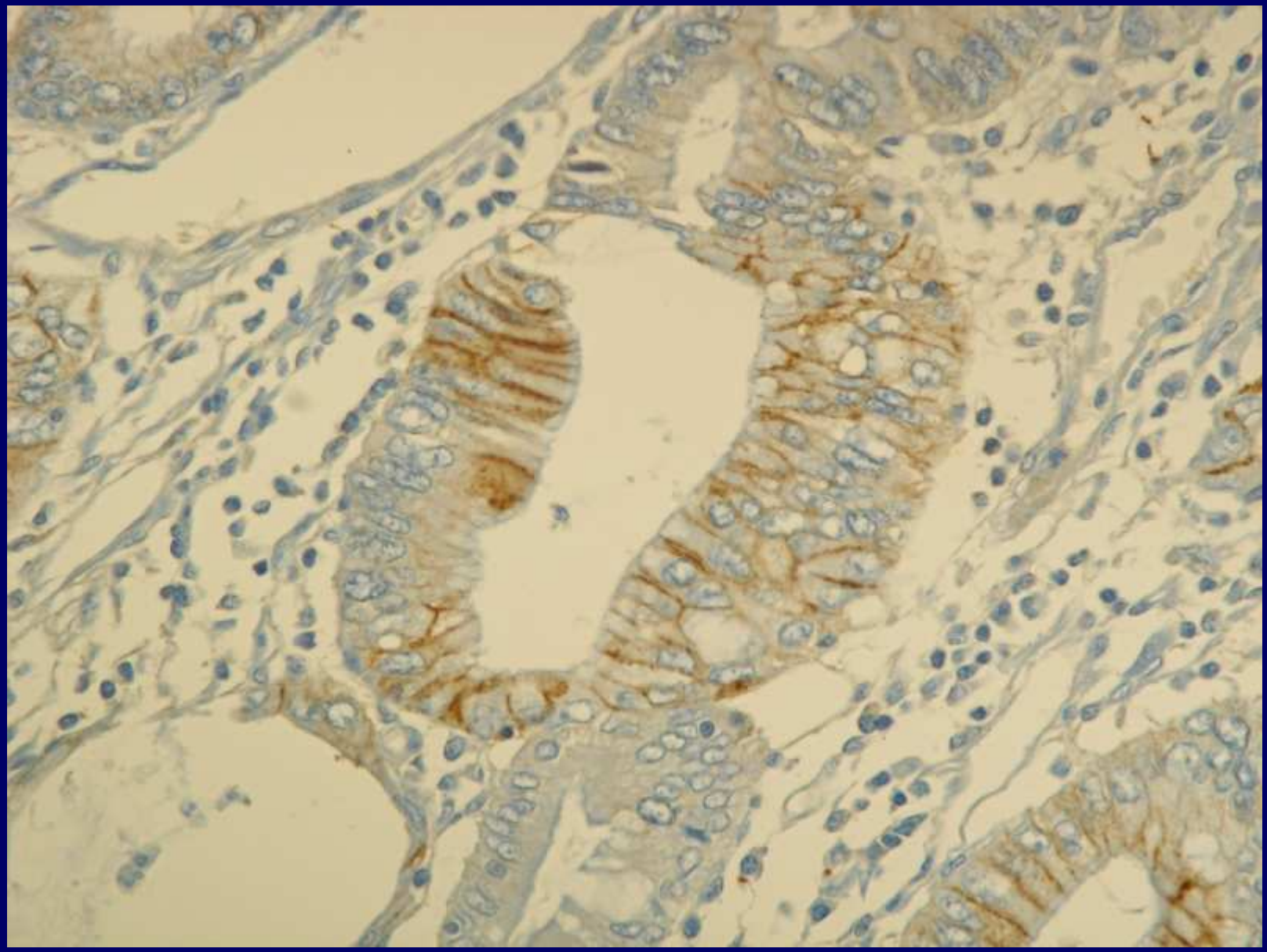
7 : coloration


HES
HES
Perls
PAS

Principe de l'immunohistochimie



Immunohistochimie R-EGF cancer du colon



Cytologie

Etude de cellules isolées, déposées sur une lame de verre

Catégories de prélèvement

- Liquides
  - ✓ Physiologiques (LCR)
  - ✓ Epanchements des séreuses (pleurésie, ascite..)
  - ✓ Lavages (broncho-alvéolaire)
- Grattage : muqueuses (buccale, génitale,..) frottis cervical
- Brossage : muqueuse bronchique
- Appositions de pièces opératoires
- Ponction à l'aiguille, +/- contrôle écho, scanner..
  - ✓ Masse ou organe plein /kyste: gg, nodule sein, thyroïde…

Cytologie

- rôle+++ dans le dépistage des cancers : ex frottis CV

- rôle dans certaines stratégies peu invasives ou de suivi : ex sein, thyroïde, vessie

+++ Dans la grande majorité des cas, un diagnostic de malignité fait en cytologie doit être confirmé par un examen histologique

Le compte rendu

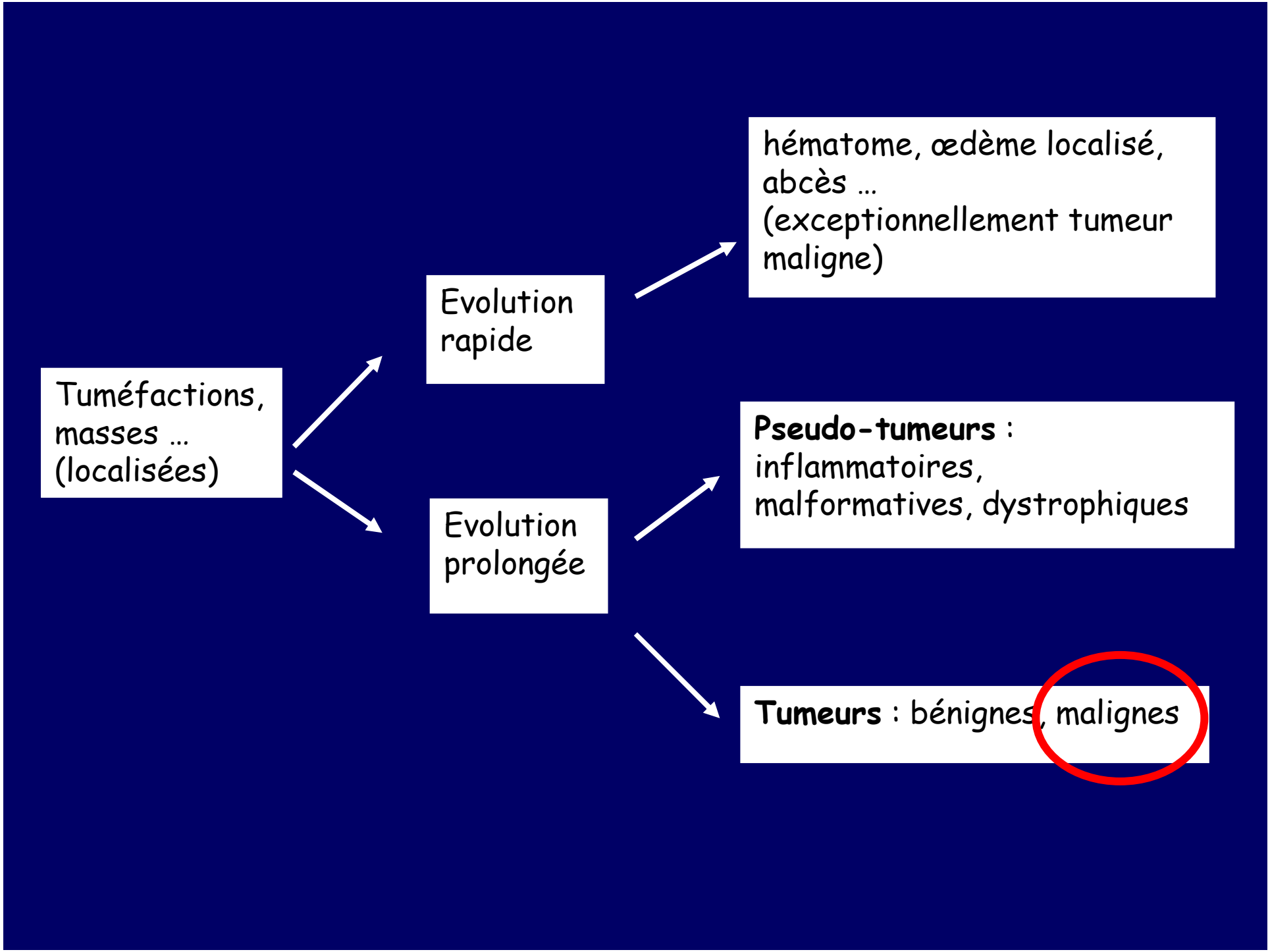
Aboutissement de tout examen anatomo - pathologique histologique ou cytologique

- Identité…
- Renseignements cliniques et autres communiqués par le préleveur
- Description des prélèvements (macro, histo)
- Diagnostic (s)

Diagnostic et classification des cancers :

rôle du pathologiste

(à partir de quelques exemples)


Tuméfactions, masses … (localisées)
Evolution rapide
Evolution prolongée
hématome, œdème localisé, abcès … (exceptionnellement tumeur maligne)
Pseudo-tumeurs : inflammatoires, malformatives, dystrophiques
Tumeurs : bénignes, malignes

Le diagnostic de malignité d 'une tumeur ne peut être posé formellement que sur un prélèvement histologique (et/ou cytologique).

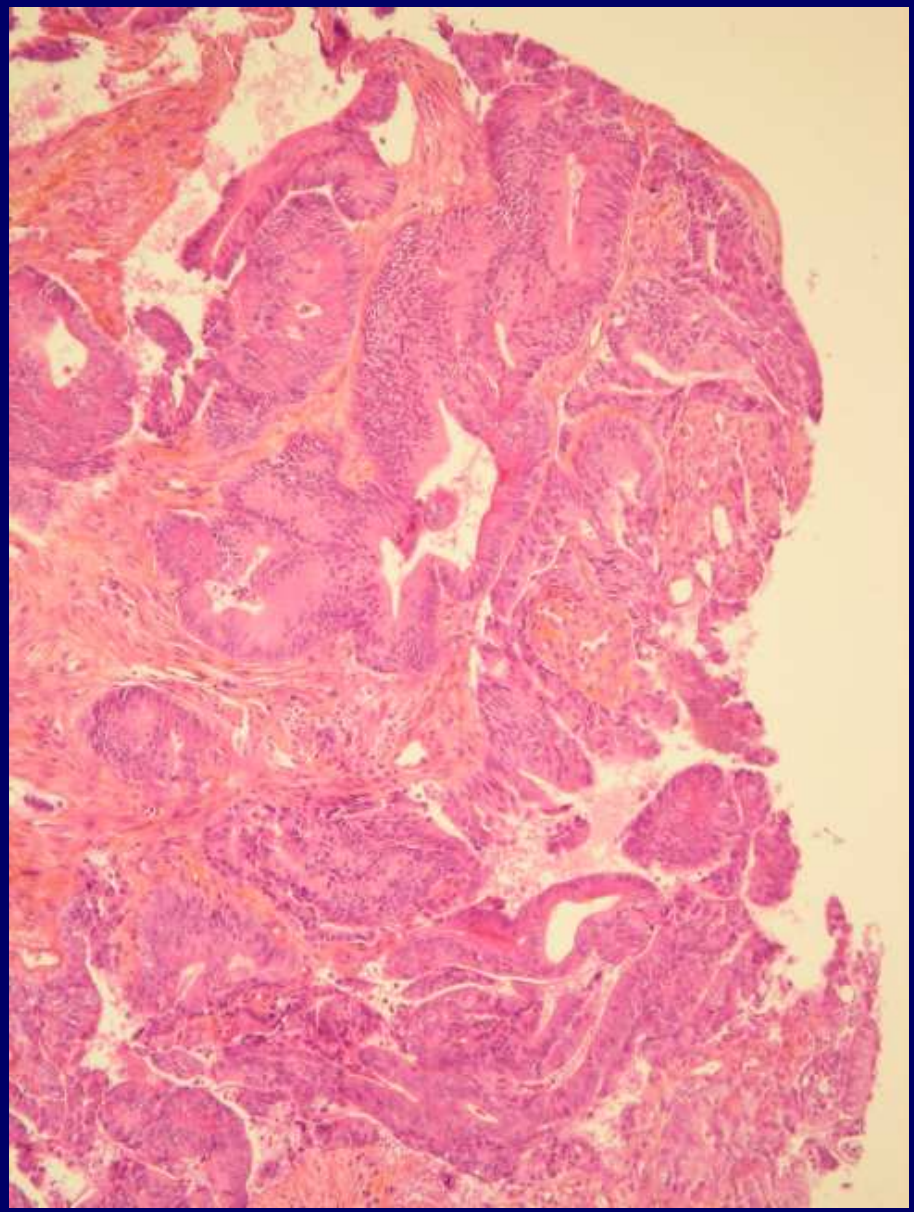
Il se fonde essentiellement sur :

- anomalies de l 'architecture tissulaire
- anomalies cytologiques (cytoplasmiques et surtout nucléaires)

Architecture colon

normal

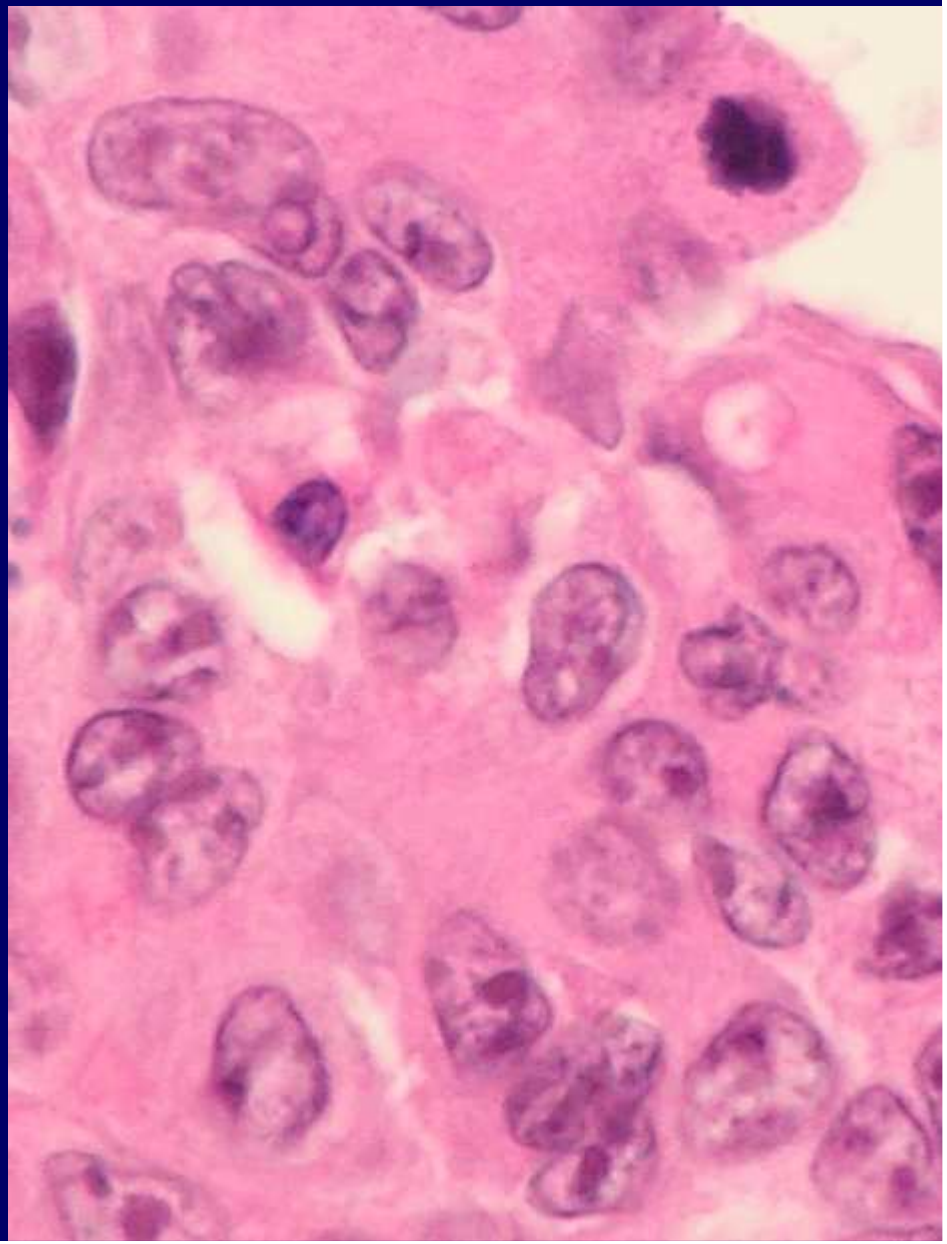
cancer



noyaux des cellules

normal

cancer



Dénomination des tumeurs : la classification histologique

Les tumeurs sont dénommées en fonction du tissu auquel elles ressemblent (de façon plus ou moins nette), et non en fonction du tissu dans lequel elles se développent.

Tumeurs malignes (classification histologique simplifiée)

T. épithéliales=carcinomes
c. épidermoïdes
adénocarcinomes
c. urothéliaux
c. indifférenciés

T. conjonctives
sarcomes…
lymphomes
mésothéliome

T. nerveuses ou mélaniques
mélanomes malins
gliomes
neuroblastomes

T. embryonnaires et germinales
séminomes
carcinomes embr.
tératomes immatures

Exemple 1 : cancer du sein

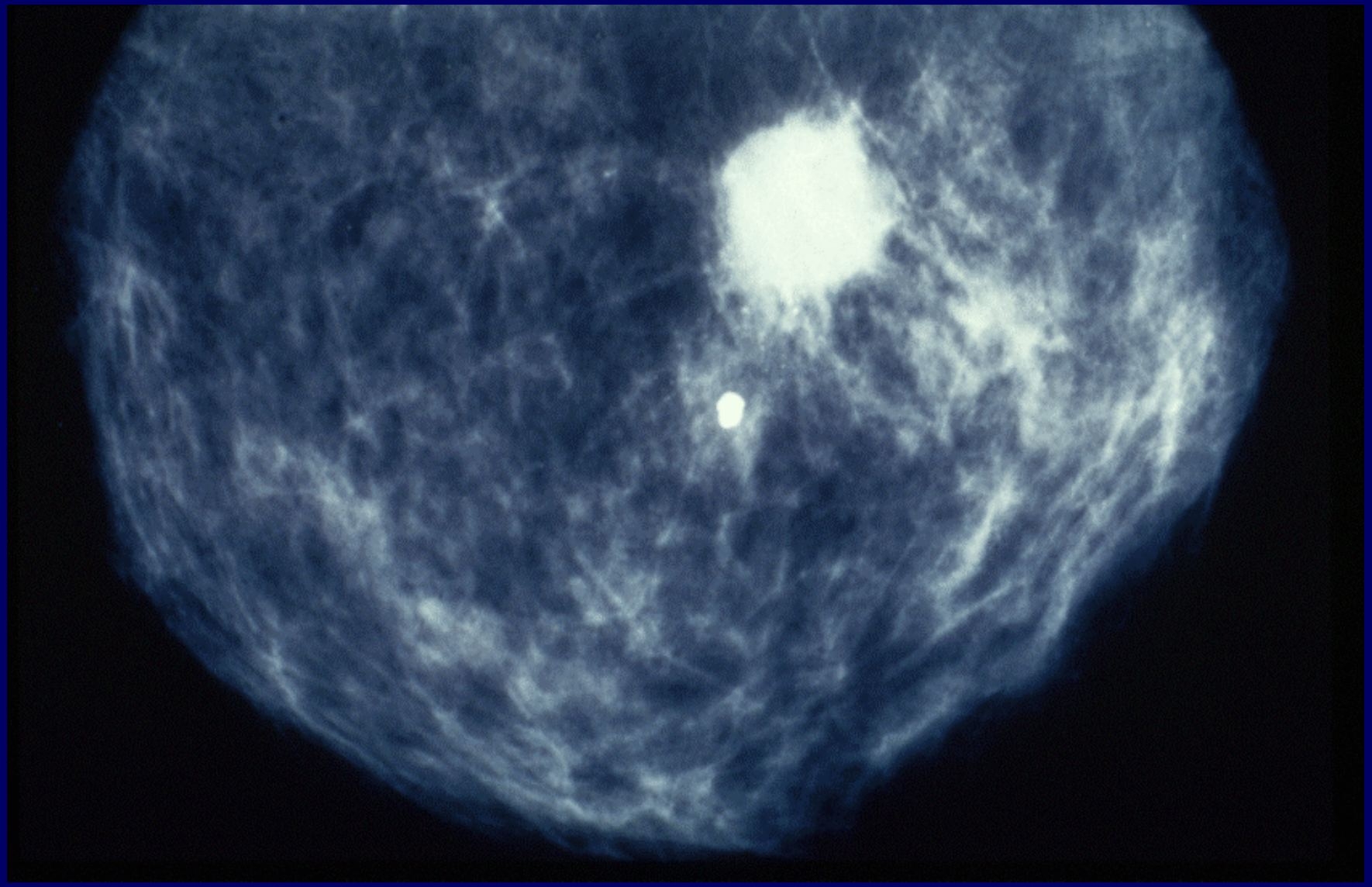
Une femme de 45 ans consulte son médecin car elle a palpé dans son sein gauche une petite boule.

L'interrogatoire retrouve un antécédent de cancer du sein chez la mère de la patiente.

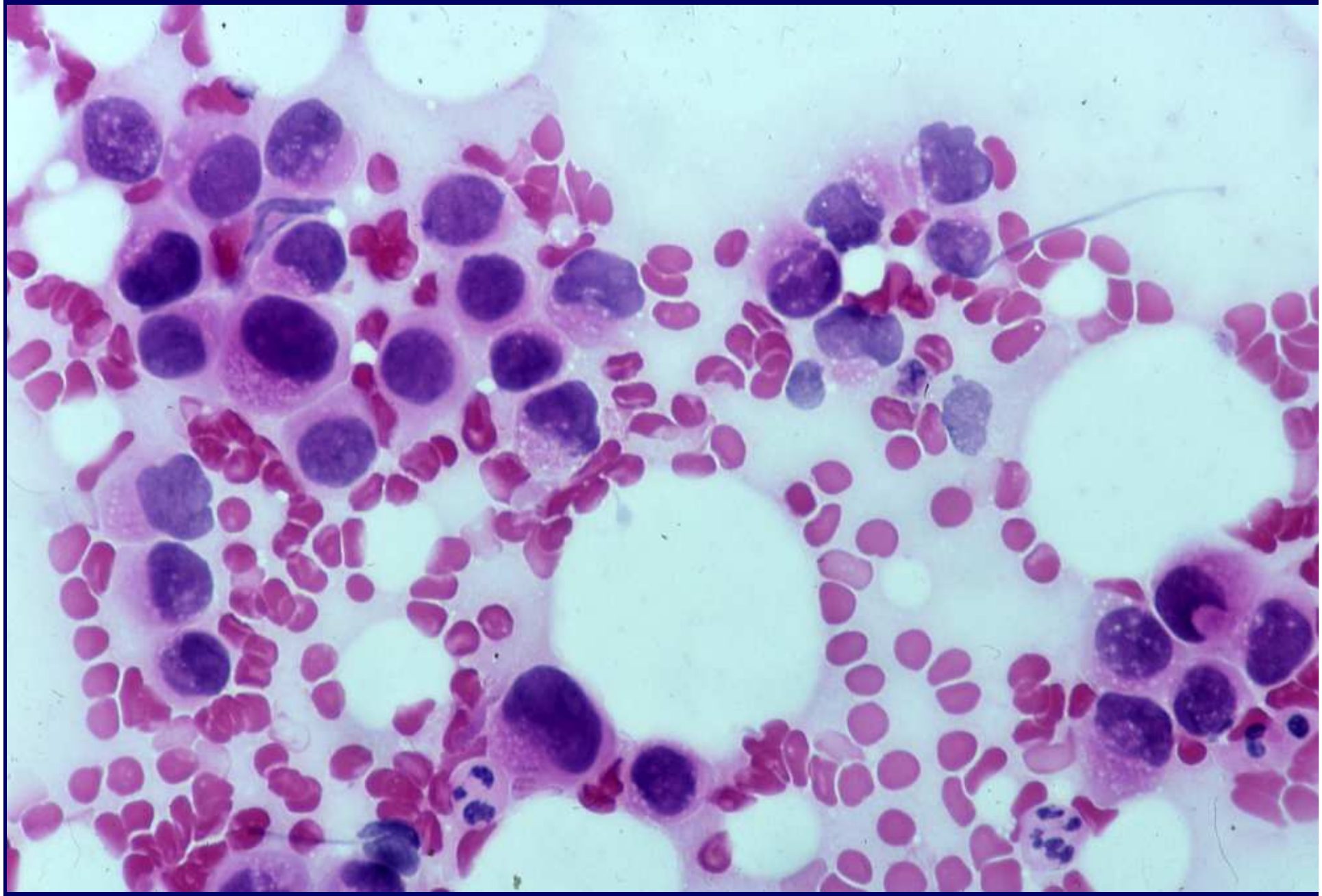
A la palpation, le médecin confirme l'existence d'une masse ferme dans le quadrant supéro-externe du sein gauche, mesurant environ 2 cm.

Une mammographie est demandée.

Mammographie



Une cytoponction de la masse est réalisée...



La patiente est opérée…

Le chirurgien réalise l'exérèse de la tumeur et demande un examen extemporané…

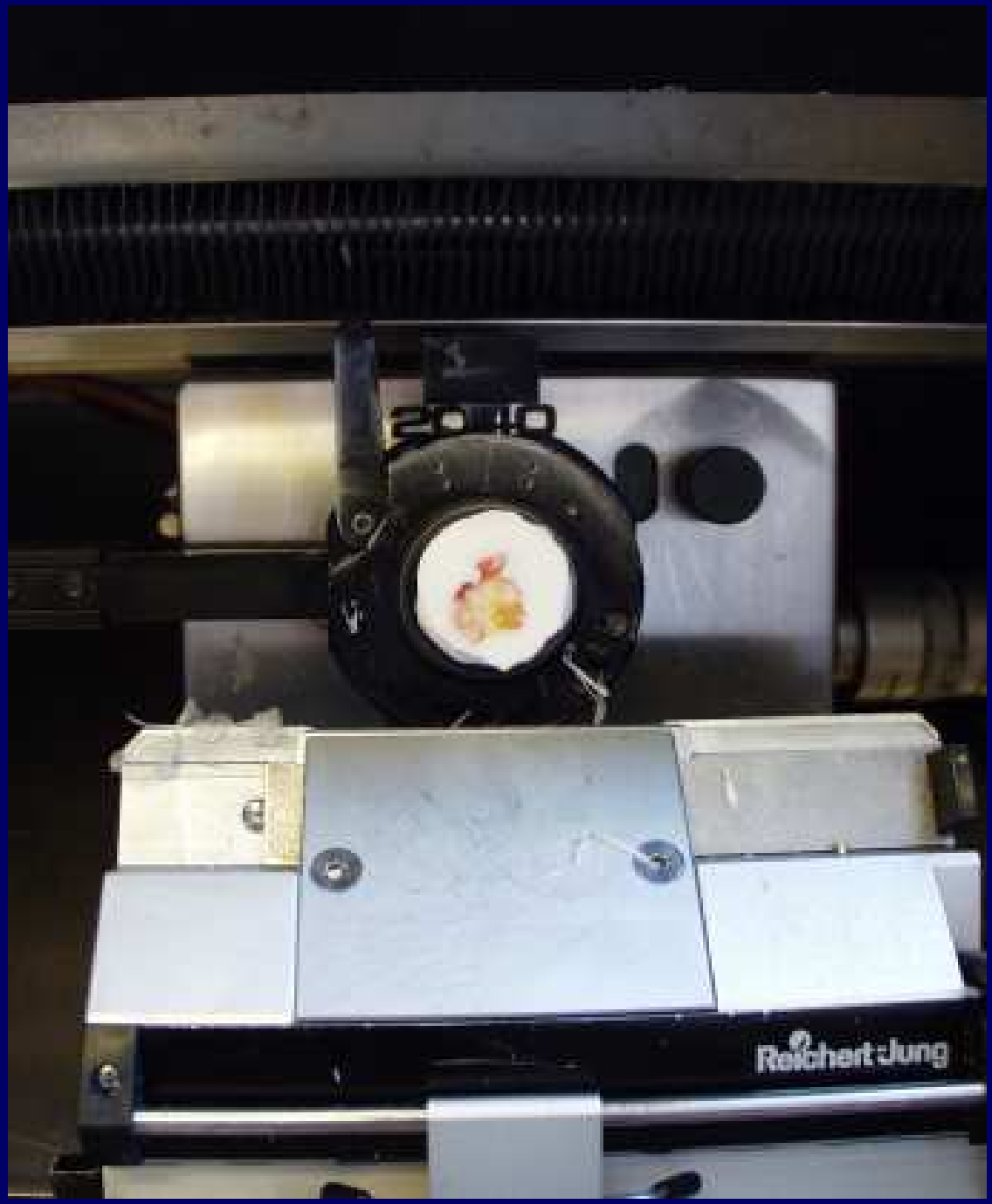
Examen extemporané

Examen histologique rapide

- Réalisé en cours d'intervention chirurgicale
- Résultats 15 min, orientent les suites de l'intervention

Le prélèvement : 1 à 2 cm max.

- Congélation, pour durcir et permettre la coupe (4µm) puis coloration HE
- Résultat immédiat, téléphoné, en 10 mn environ


Reichert Jung

Dans ce cas, on fait un examen extemporané pour :

- confirmer la malignité et donc poser l'indication d'un curage ganglionnaire axillaire dans le même temps opératoire

- évaluer la qualité de l'exérèse (faut-il tout de suite « reprendre » une zone en périphérie de l'exérèse ?)

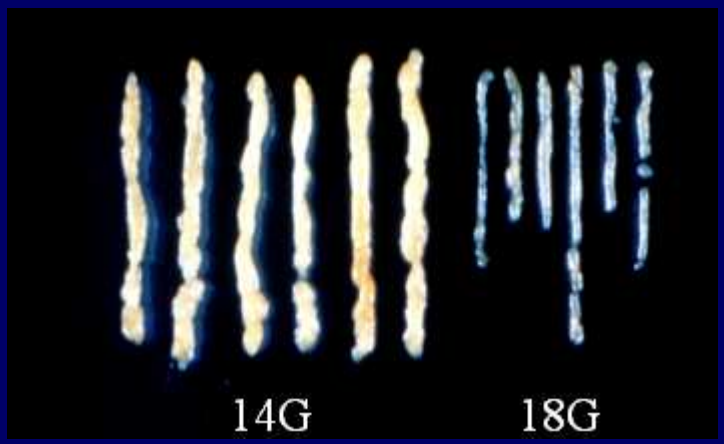
- mesurer la tumeur : indication de mastectomie si >3cm

L'examen extemporané montre un carcinome infiltrant mesurant 2,3cm, d'exérèse complète.

Le chirurgien réalise un curage ganglionnaire axillaire gauche.

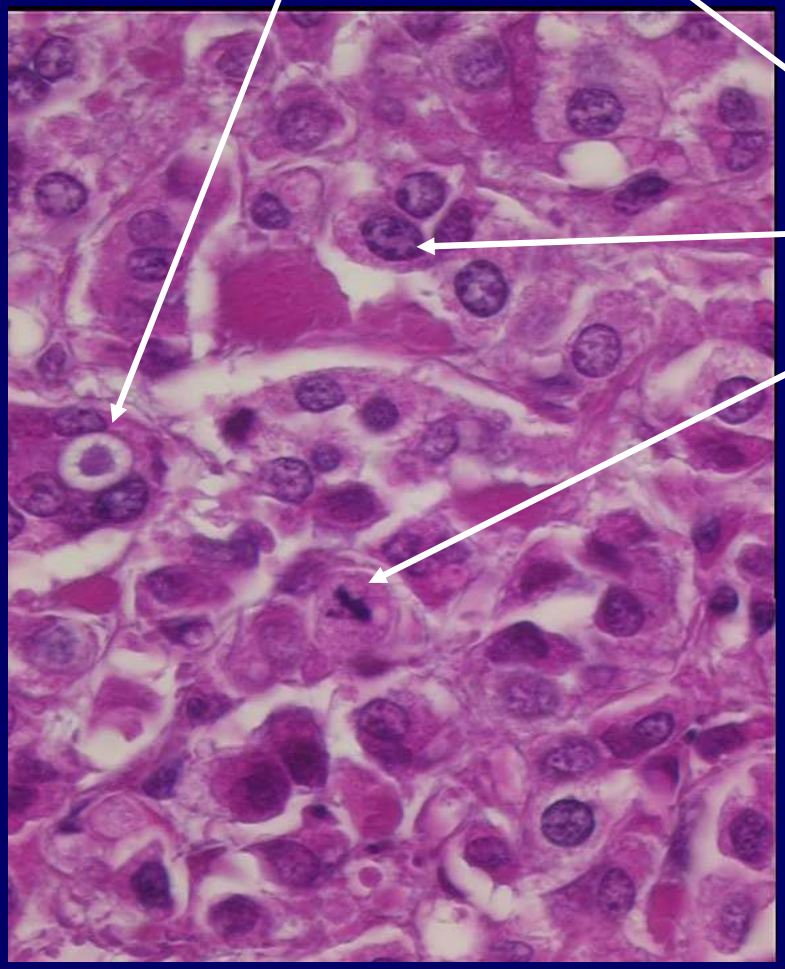
Une autre stratégie diagnostique plus récente :

La biopsie à l'aiguille :
permet un diagnostic histopathologique avant la chirurgie.
On peut alors parfois se dispenser de l'examen extemporané au moment de la chirurgie d'exérèse.



Macroscopie de la pièce à l'état frais (congélations…) et après fixation (mise en cassettes, coupes…)

Examen histopathologique définitif (1) : la tumeur

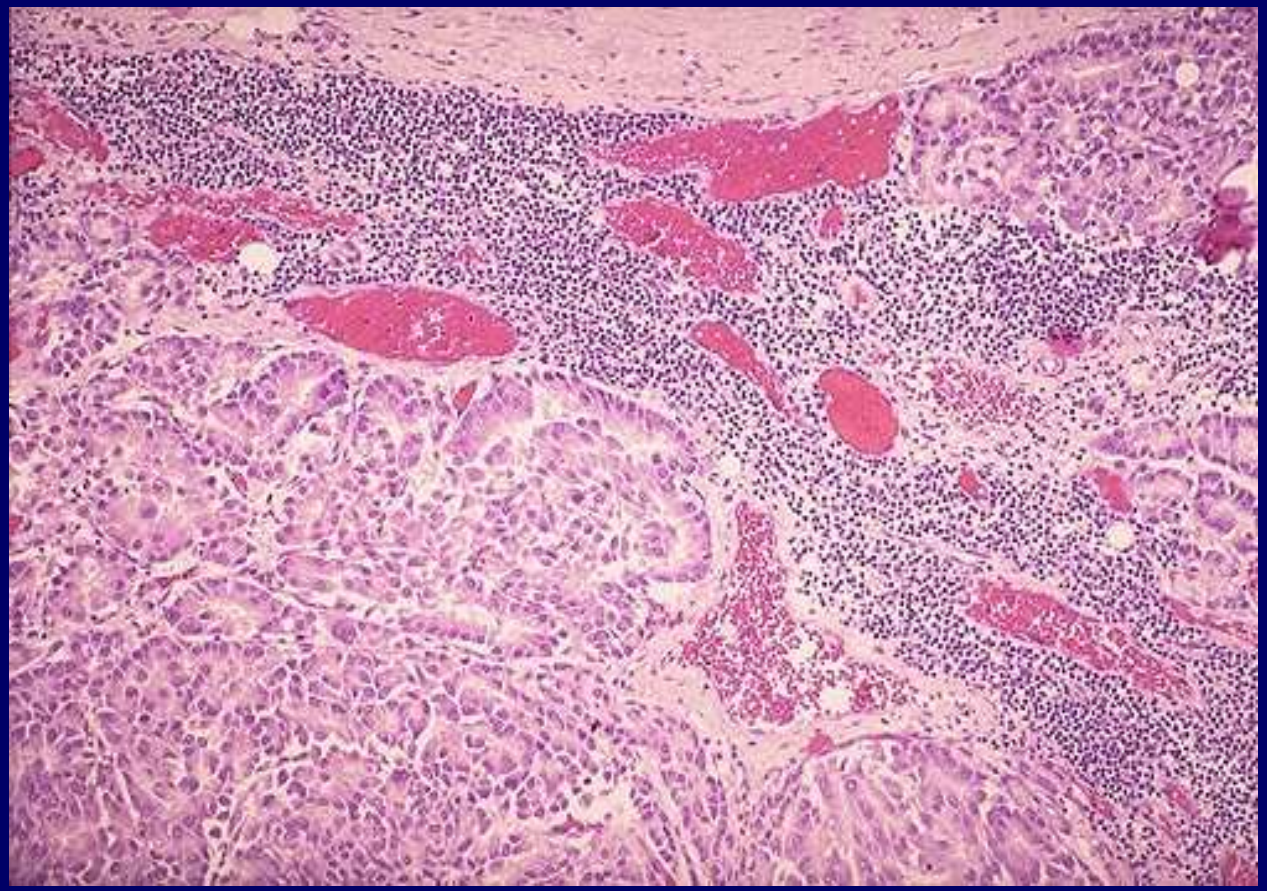


adénocarcinome canalaire infiltrant

- peu différencié
- noyaux atypiques
- nombreuses mitoses

de grade 3 (Scarff et Bloom)

Examen histopathologique définitif (2) : les ganglions axillaires



2 métastases gangl. sur 14 ganglions

Le compte-rendu de cancer du sein :

- Renseignements cliniques: ...

- Titre : Tumorectomie du sein gauche et curage axillaire gauche

- Texte : macroscopie..., microscopie...

- Conclusion : Adénocarcinome canalaire infiltrant du sein gauche, mesurant 2,3 cm, de grade histopronostique III (Scarff et Bloom), d 'exérèse complète.
Présence de 2 ganglions métastatiques sur un total de 14 ganglions.

Le stade du cancer : TNM (par le pathologiste : pTNM)

- Taille 2,5 cm >>> pT2
- 2 Ganglions axillaires métastatiques >>> pN1
- Métastases à distance ? >>> Mx

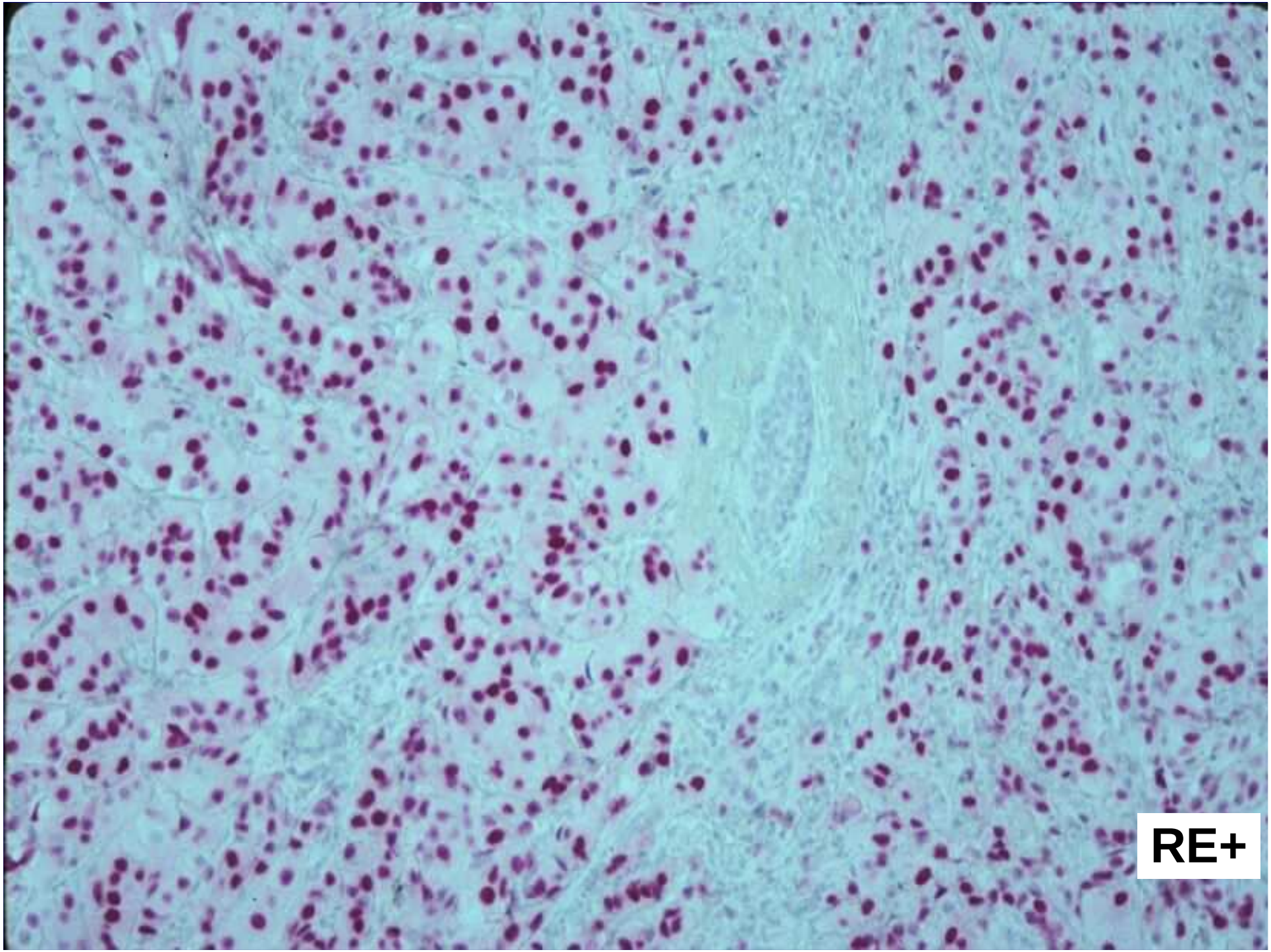
pT2 N1 Mx ⟶ stade 2 (OMS)

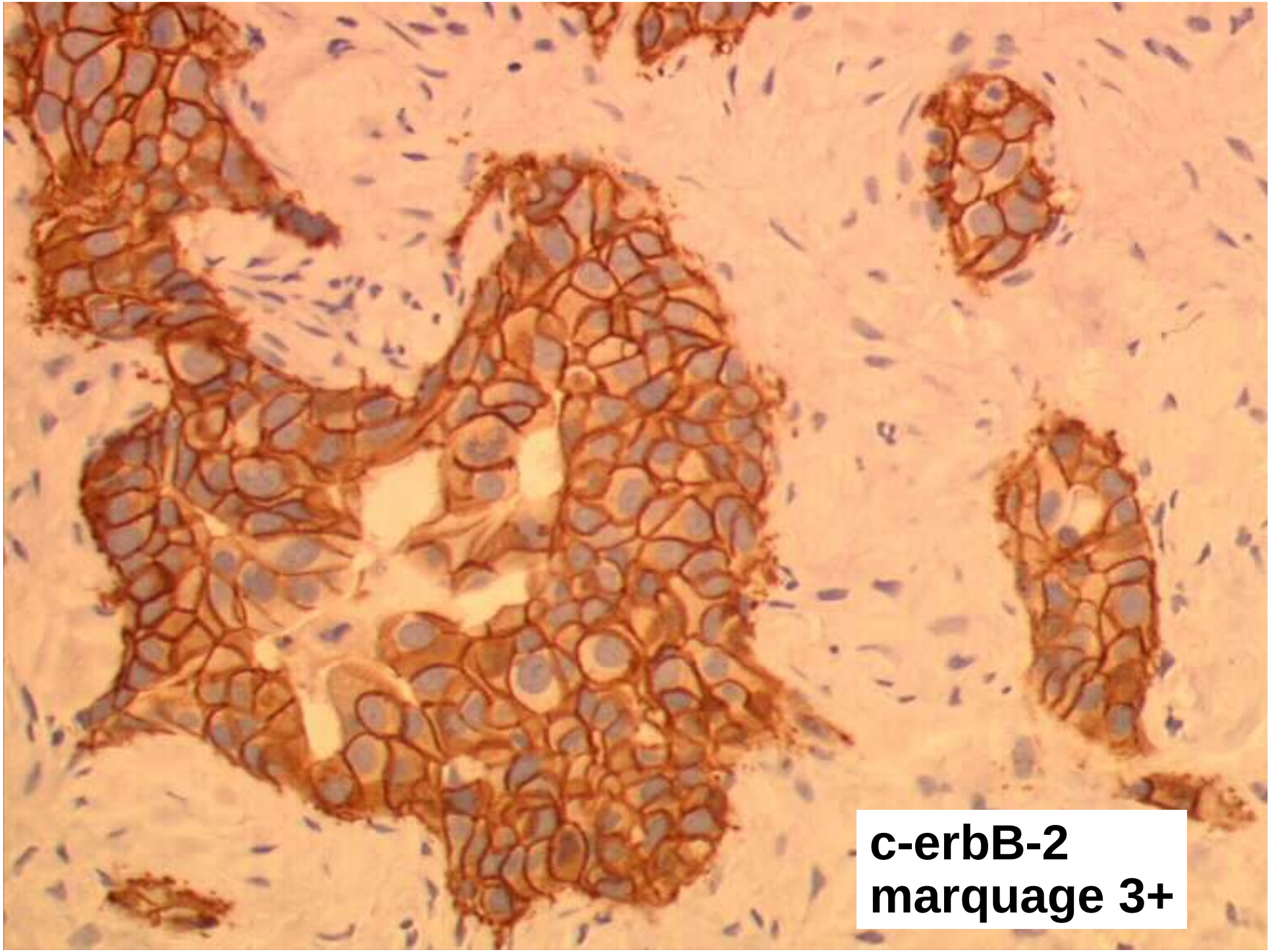
Lien +++ avec le pronostic

Exemples de marqueurs pronostiques ou prédictifs dans le cancer du sein

avec les techniques histopathologiques standard :
- taille de la tumeur : pronostique
- grade : pronostique + prédictive
- statut ganglionnaire : pronostique

avec l'immunohistochimie et/ou analyses moléculaires :
- récepteurs hormonaux : prédictifs (tt par tamoxifène)
- c-erbB-2 : prédictif (tt par trastuzumab)
- p53 : prédictif (chimiothérapie dose-intense)


RE+


c-erbB-2
marquage 3+

Exemple 2 : cancer du colon

Un homme de 53 ans consulte pour des douleurs abdominales modérées.

L'examen clinique est normal.

Une coloscopie montre un petit polype du colon transverse (photo)

petit polype du colon transverse

Adénome tubulé

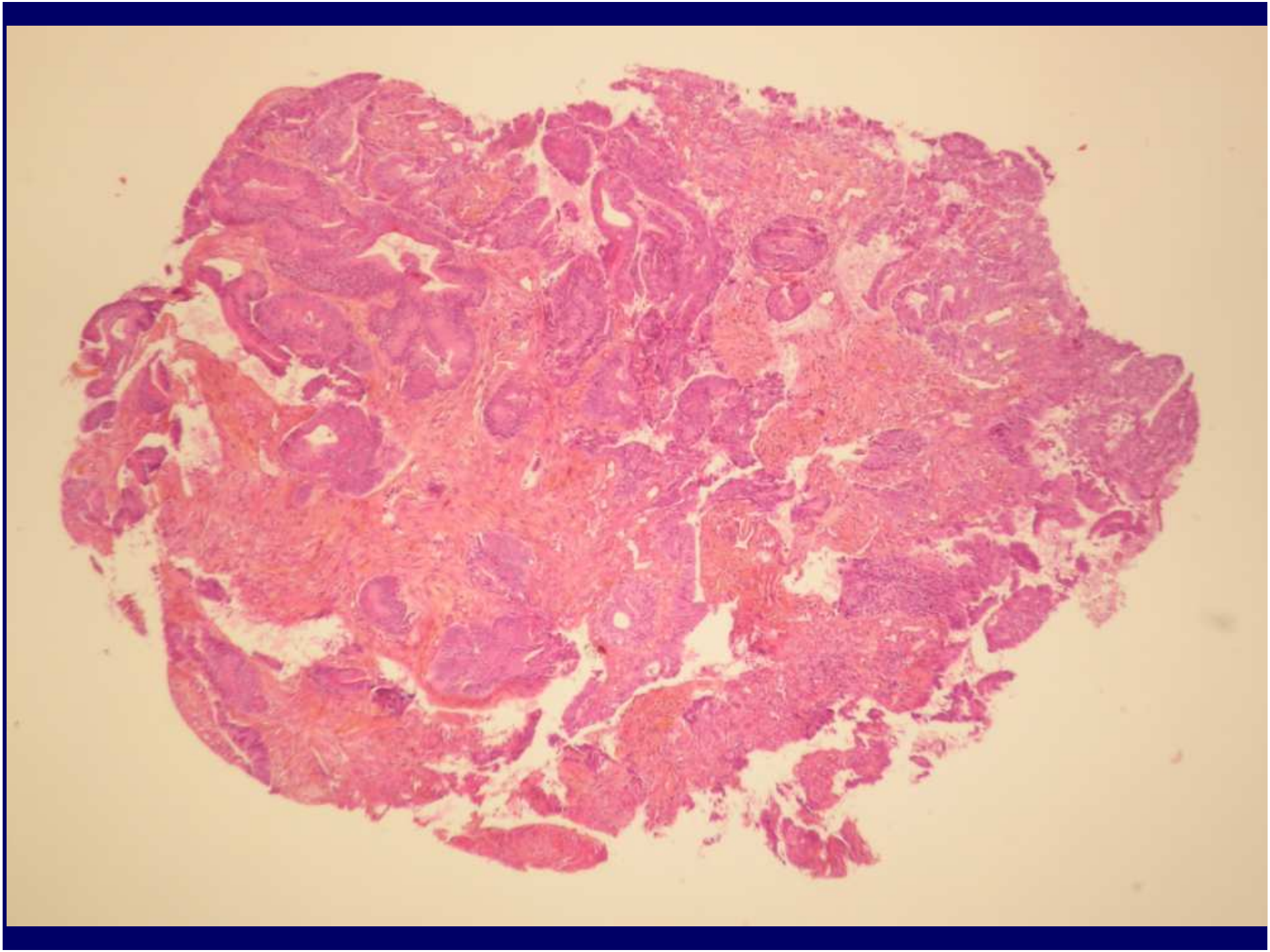
Biopsies coliques

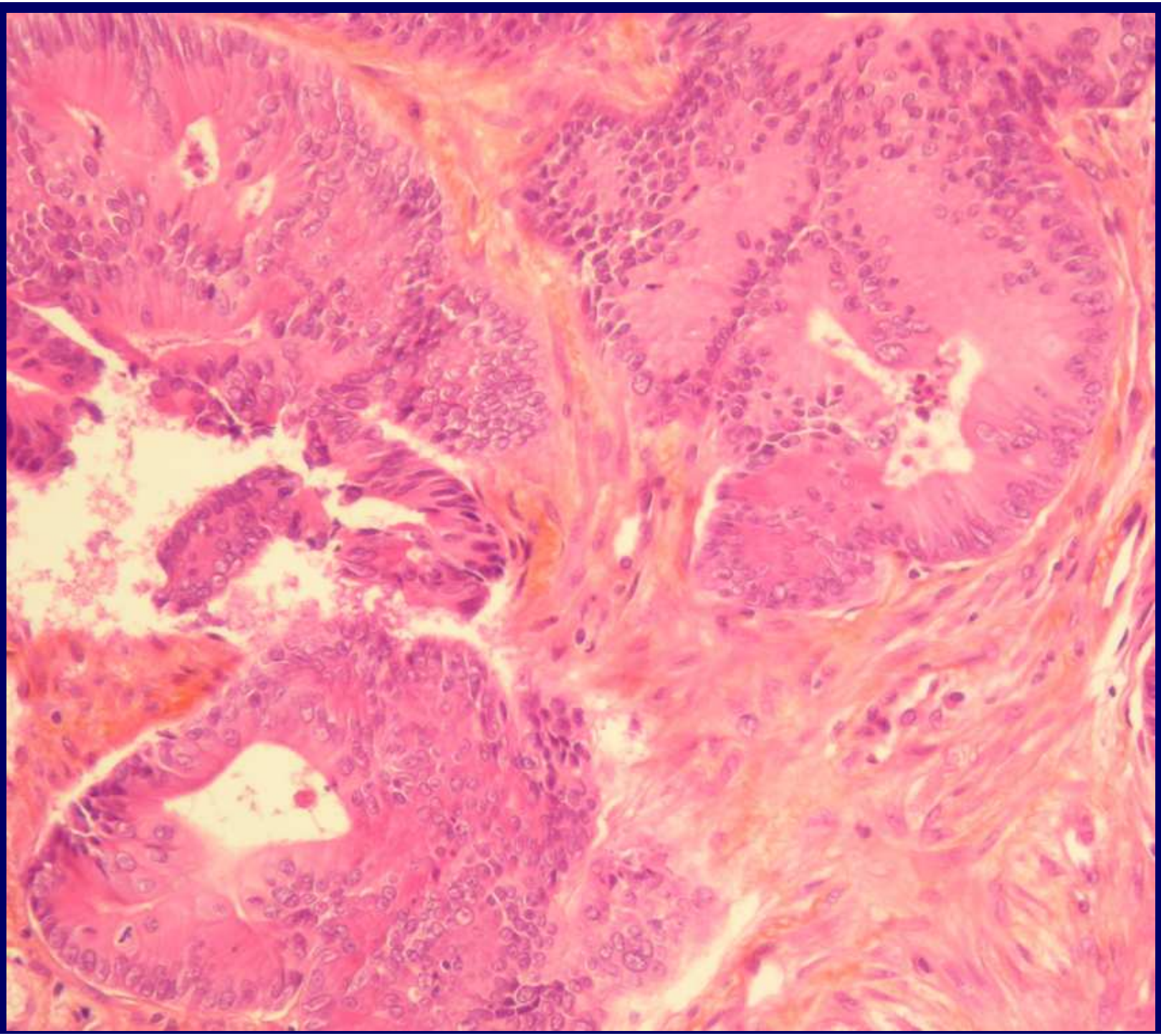
Ces 3 fragments …

CONCLUSION :
Adénome tubulé du colon transverse, en dysplasie modérée (bas-grade).
Absence de signe histologique de malignité.

Le patient est perdu de vue pendant plusieurs années.

A l'occasion d'une nouvelle coloscopie de dépistage, des biopsies sont réalisées sur une masse ulcérée sigmoïdienne...





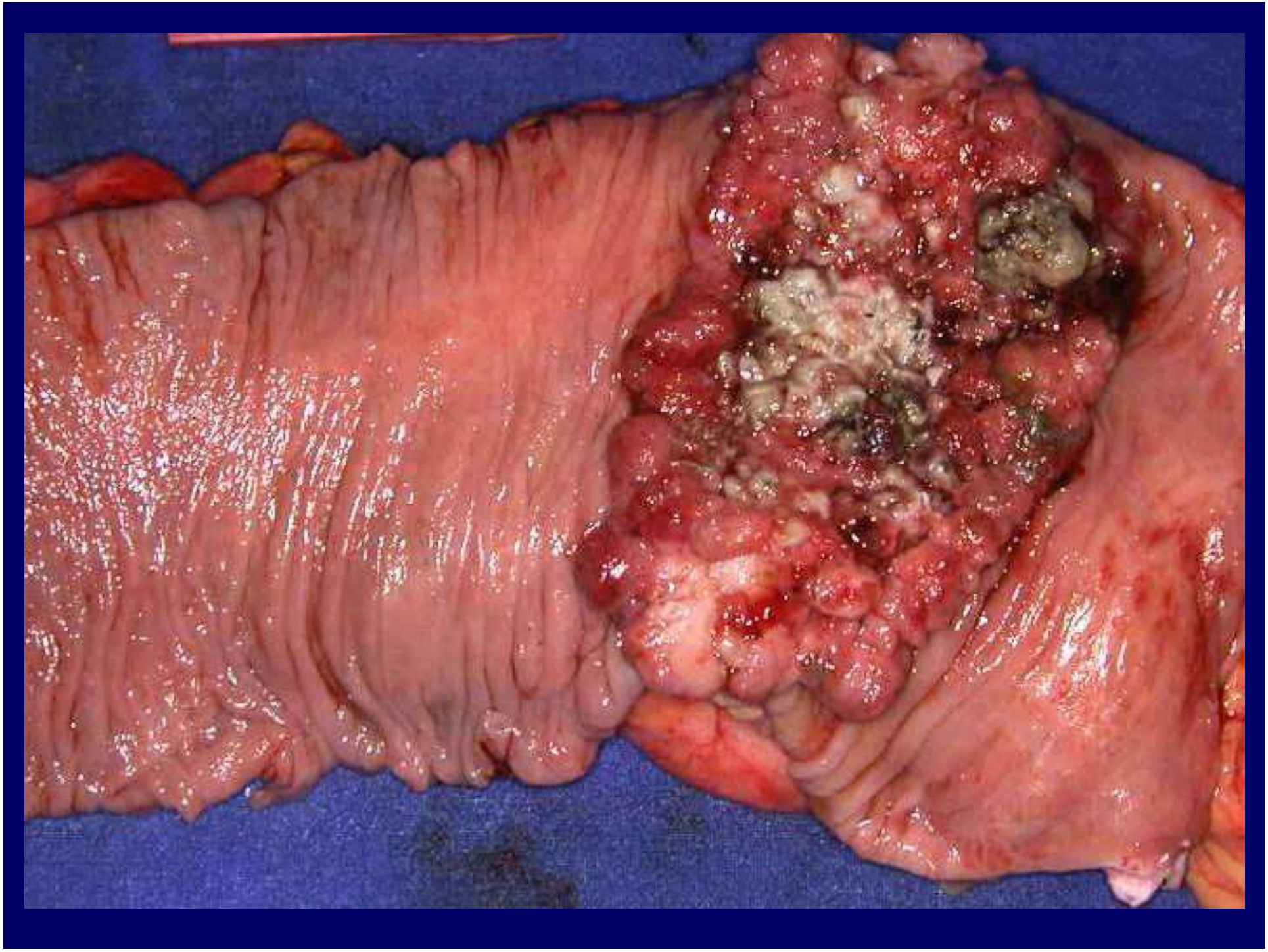
Biopsies sur une tumeur sigmoidienne

Ces 5 fragments sont tous représentés par une prolifération tumorale maligne...

CONCLUSION :

. présence sur ces 5 fragments coliques sigmoïdiens d'un ADENOCARCINOME BIEN DIFFERENCIE, INFILTRANT LE CHORION MUQUEUX AU MINIMUM.

Le patient est opéré…



La pièce opératoire, macroscopie

Sur la pièce fraîche :

* prélèvements congelés: sur la tumeur + en zone normale
* mesures (taille de la tumeur, distance par rapport à l 'exérèse..) photos…

Sur la pièce fixée :

* tumeur
* autres lésions
* 8 à 12 ganglions minimum
* limites chirurgicales
  - circonférentielle
  - longitudinale (5cm)

Résection sigmoïdienne

Cette pièce mesure 35 cm... Il existe une tumeur ulcéro infiltrante et végétante de 5 cm de hauteur, circonférentielle, ...

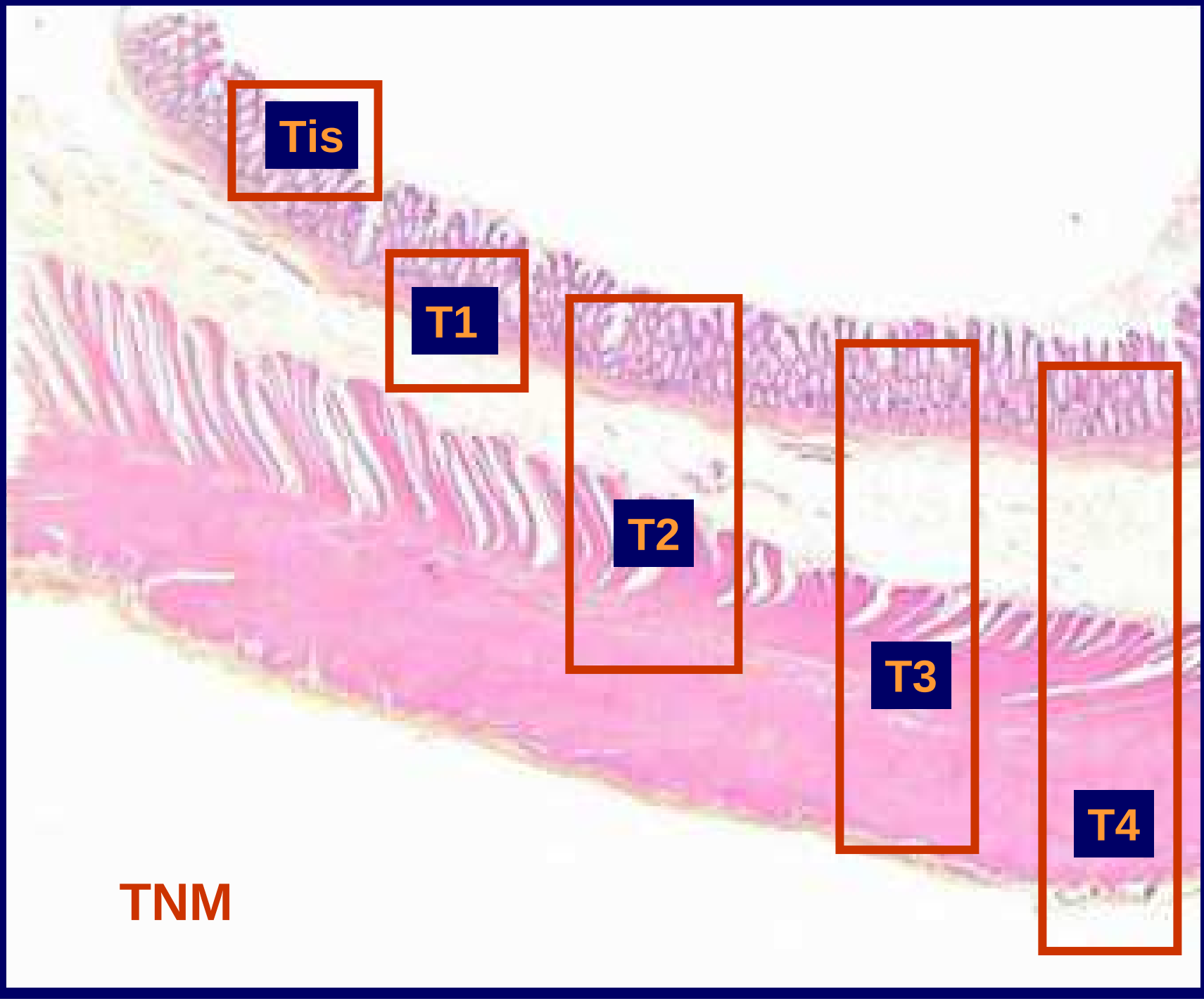
CONCLUSION :
Adénocarcinome bien différencié du colon sigmoïde.
La tumeur infiltre la sous-séreuse. Les sections chirurgicales sont en zones saines.
Absence de métastase ganglionnaire.
Stade pT3N0Mx.

Facteurs histo-pronostiques

- Niveau d 'invasion de la tumeur dans la paroi
- Extension ganglionnaire

⟶ TNM

- Caractère complet ou non de l 'exérèse chirurgicale

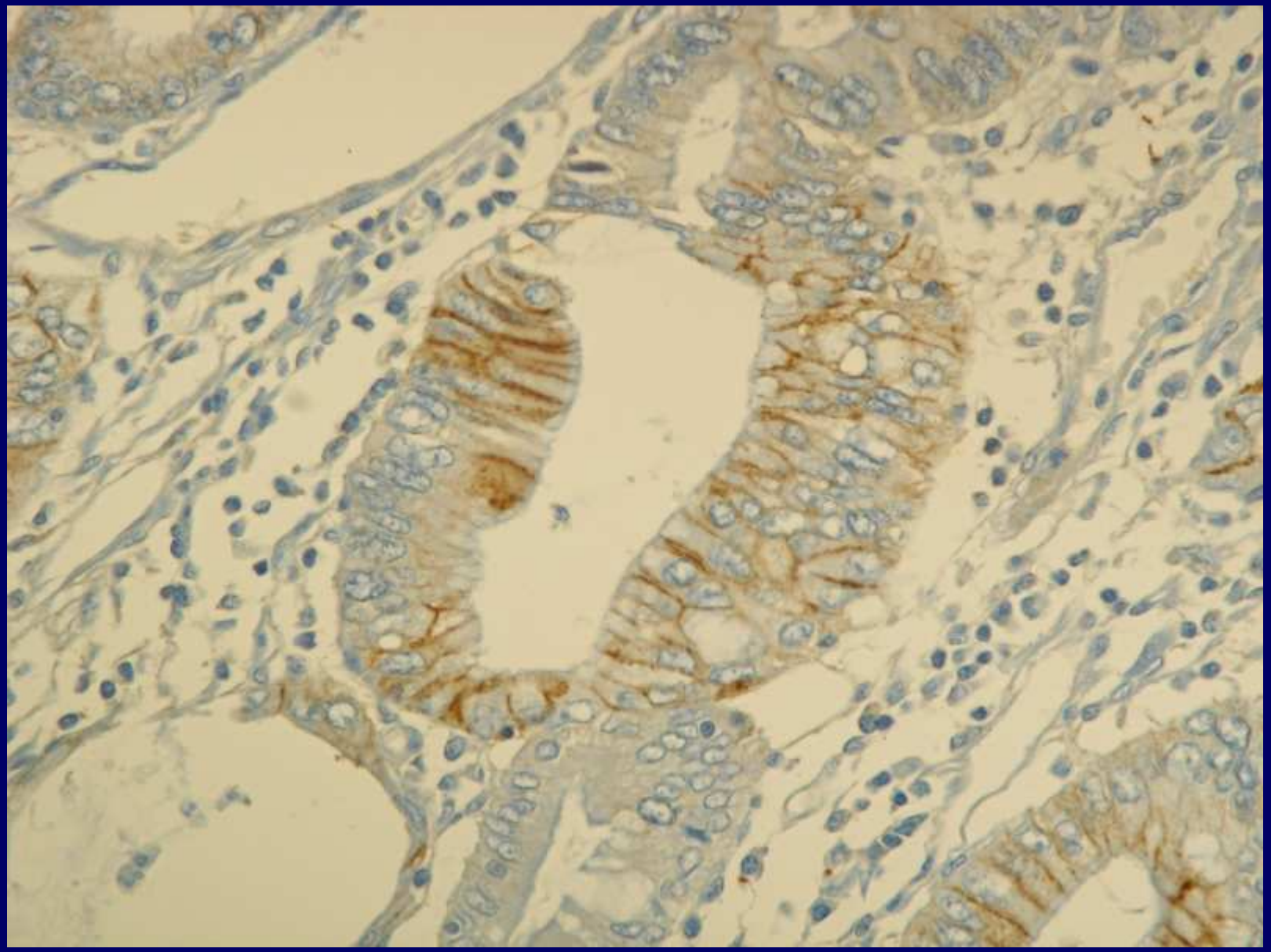

Tis
T1
T2
T3
T4
TNM

Rôle de l'immunohistochimie ?

- Surexpression du R-EGF (>> tt par cetuximab)
- Perte d 'expression des gènes de réparation MLH1, MLH2, MSH6 (>> cancers avec instabilité des microsatellites, meilleur pronostic)

En fait, les conférences de consensus actuelles (ASCO 2006) remettent en question l'intérêt de ces techniques pour la prise en charge des patients

IHC R-EGF



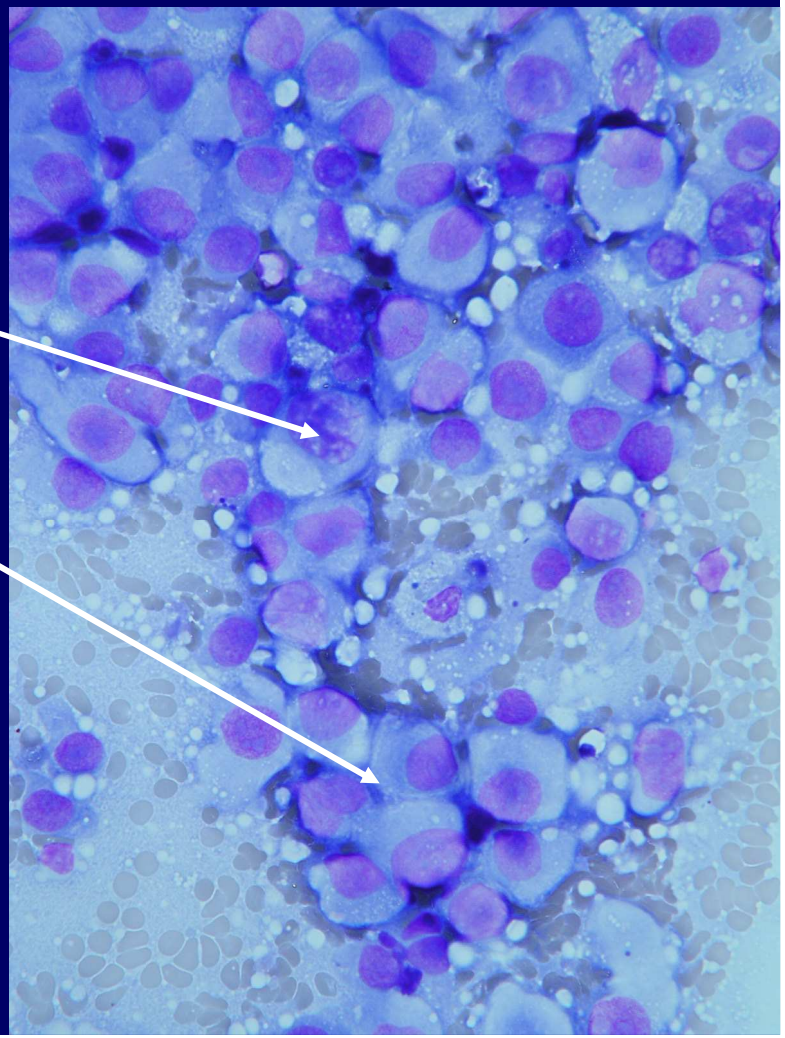
Exemple 3 : une histoire d'adénopathie

- Femme de 45 ans sans antécédent notable qui présente une adénopathie isolée inguinale gauche:
  - Dure non inflammatoire
  - Mesurant 3 x 1 cm
  - Apparue depuis 2 mois
- Examen clinique notamment gynécologique est normal
- Pas d'anomalies biologiques

Une cytoponction à l'aiguille est pratiquée

- L'examen cytopathologique conclut à :

« Présence de cellules tumorales malignes de nature indéterminée »



Une exérèse chirurgicale du ganglion est réalisée pour examen histopathologique

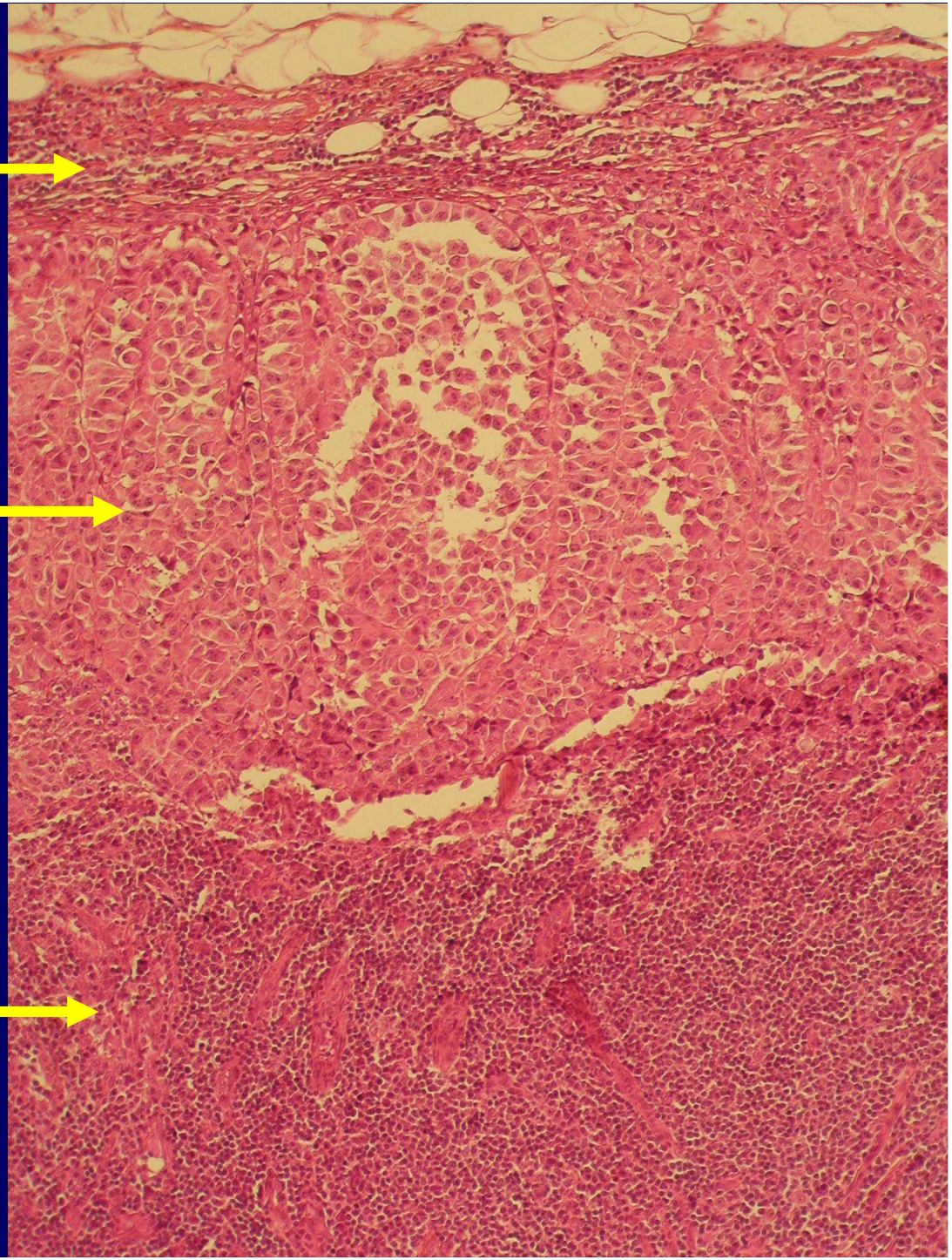
- L'examen histopathologique révèle un envahissement ganglionnaire par une prolifération tumorale maligne indifférenciée

- « indifférenciée » : pas d'aspects permettant d'évoquer une origine précise (pas de structure glandulaire, pas d'élaboration de kératine,…)

Capsule ganglionnaire

Cellules tumorales

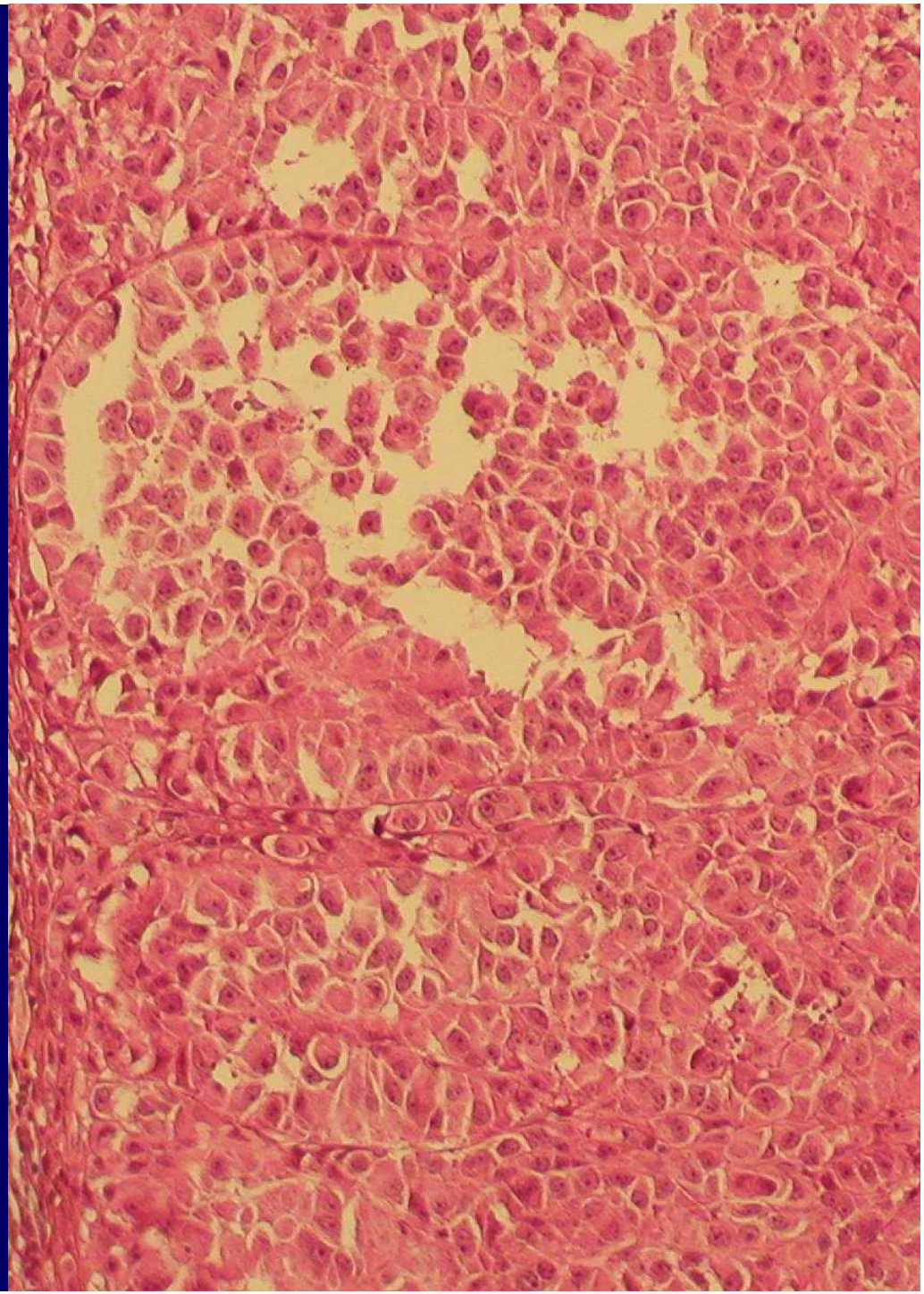
Parenchyme ganglionnaire



-Nappes de cellules sans architecture particulière : pas de glandes, pas de kératine,….

-Cellules arrondies volumineuses

Tumeur maligne indifférenciée

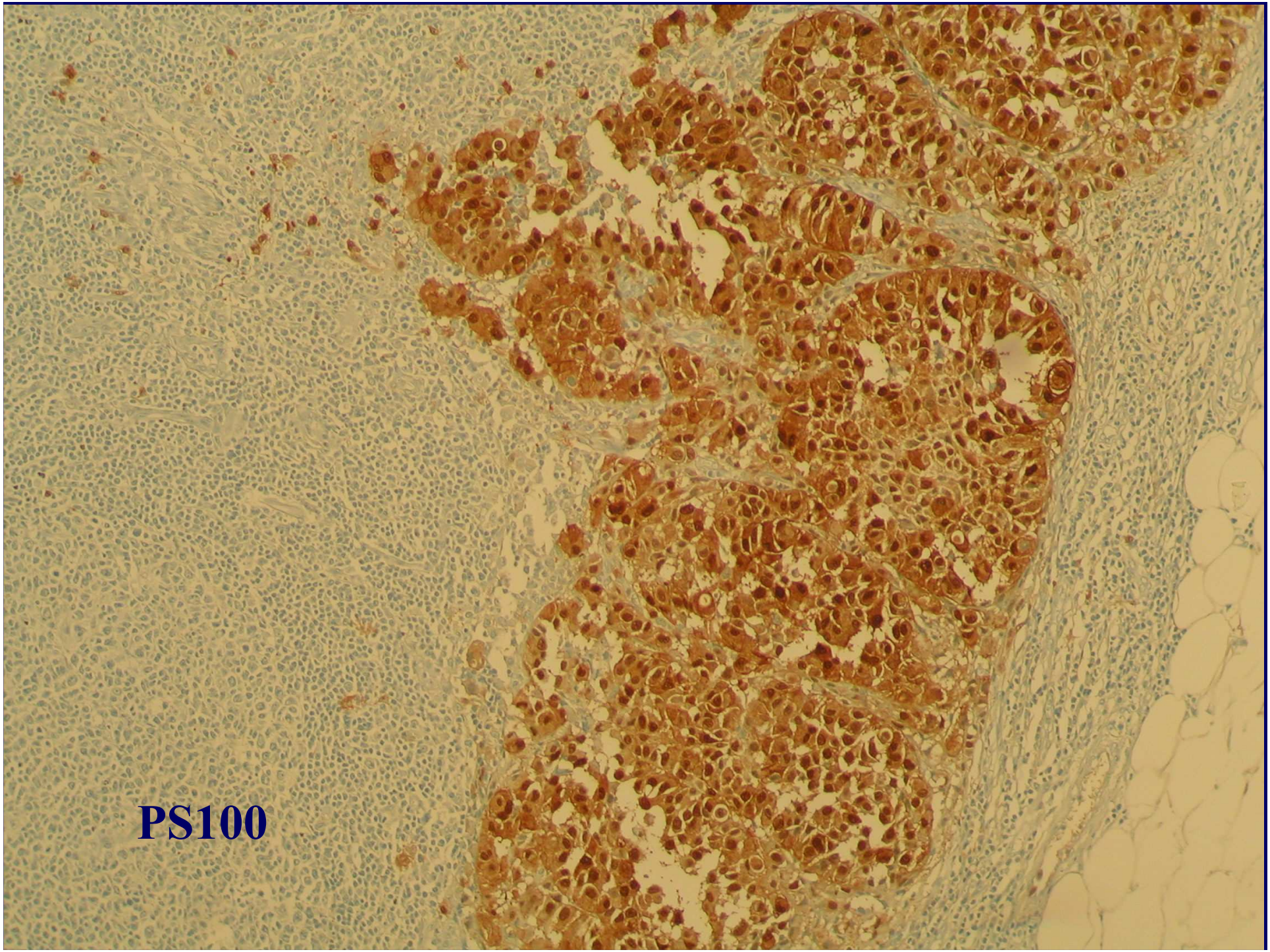


Métastase ganglionnaire d'une tumeur maligne indifférenciée

- Carcinome
- Lymphome
- Mélanome

Pour essayer de préciser l'origine des cellules tumorales, on va chercher des composants cellulaires spécifiques de certains tissus par étude immunohistochimique

- Carcinome → Cytokératines
- Lymphome → Marqueurs lymphoïdes
- Mélanome → PS100, HMB45


PS100

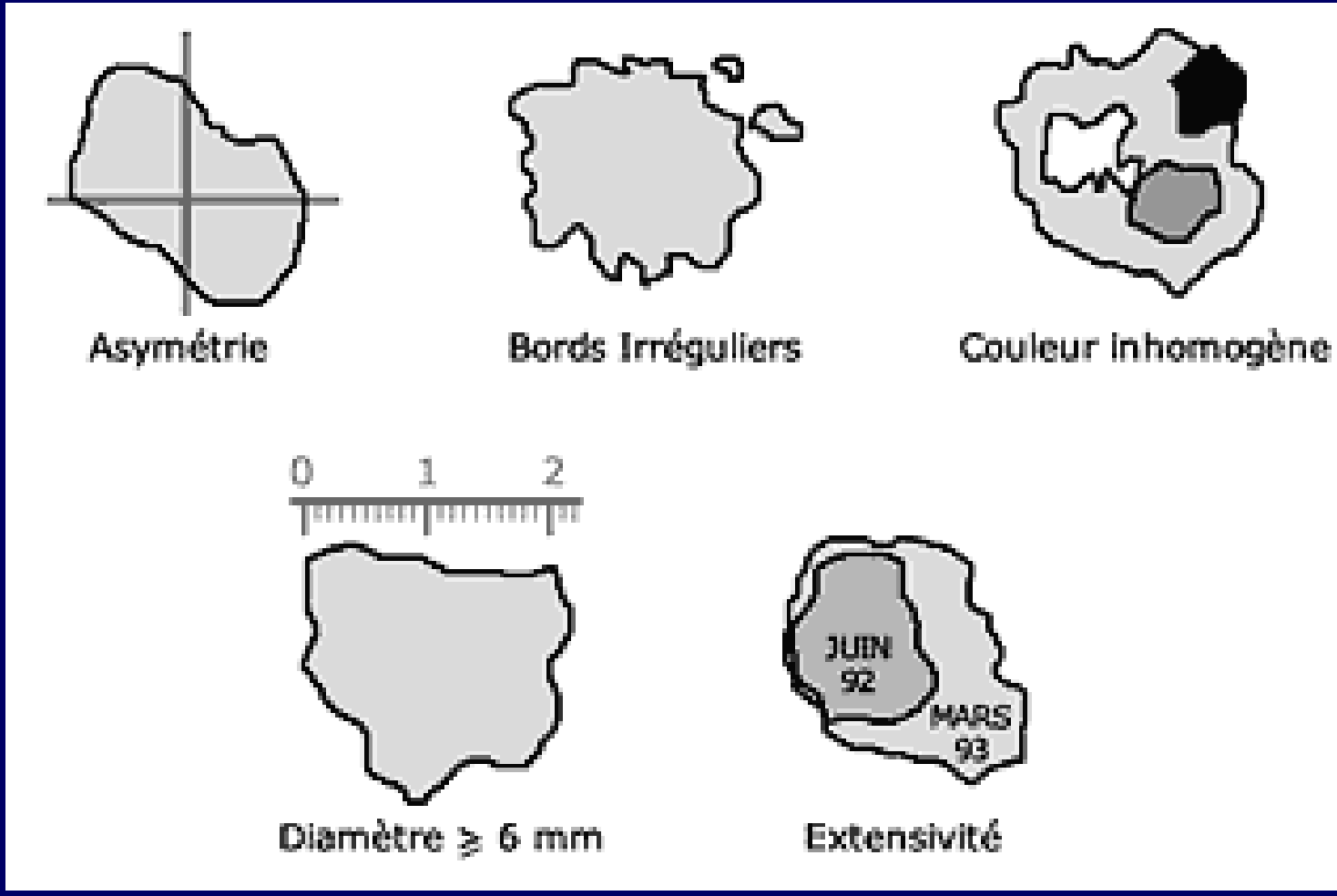
Conclusion de l'examen histopathologique

« Métastase ganglionnaire d'un mélanome »

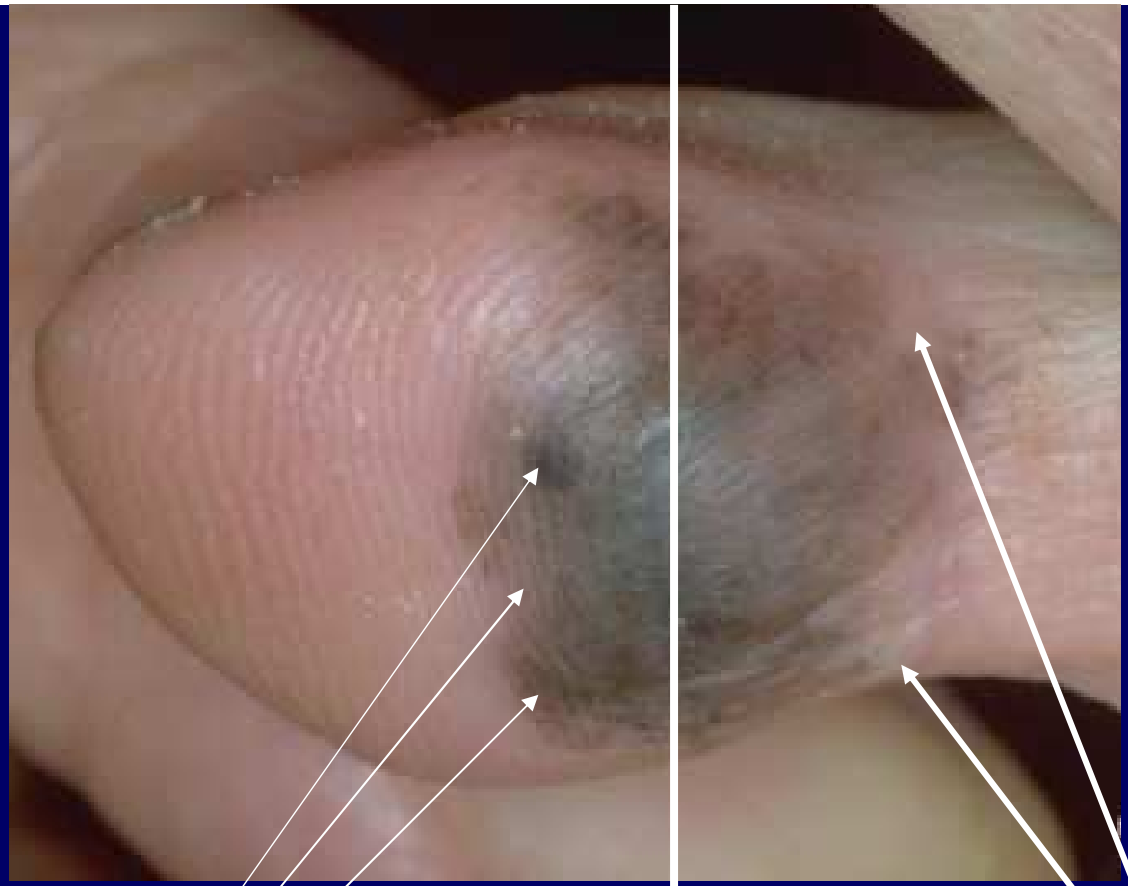
Un examen clinique soigneux de tout le tégument retrouve un mélanome sous un orteil

Depuis 2 ans « cette tache s'était étendue » dixit la malade

L'aspect clinique d'une lésion pigmentée
Méthode ABCDE



Lésion maligne



Pigmentation inhomogène

Bords irréguliers

Diamètre : 1,8 cm

Asymétrie

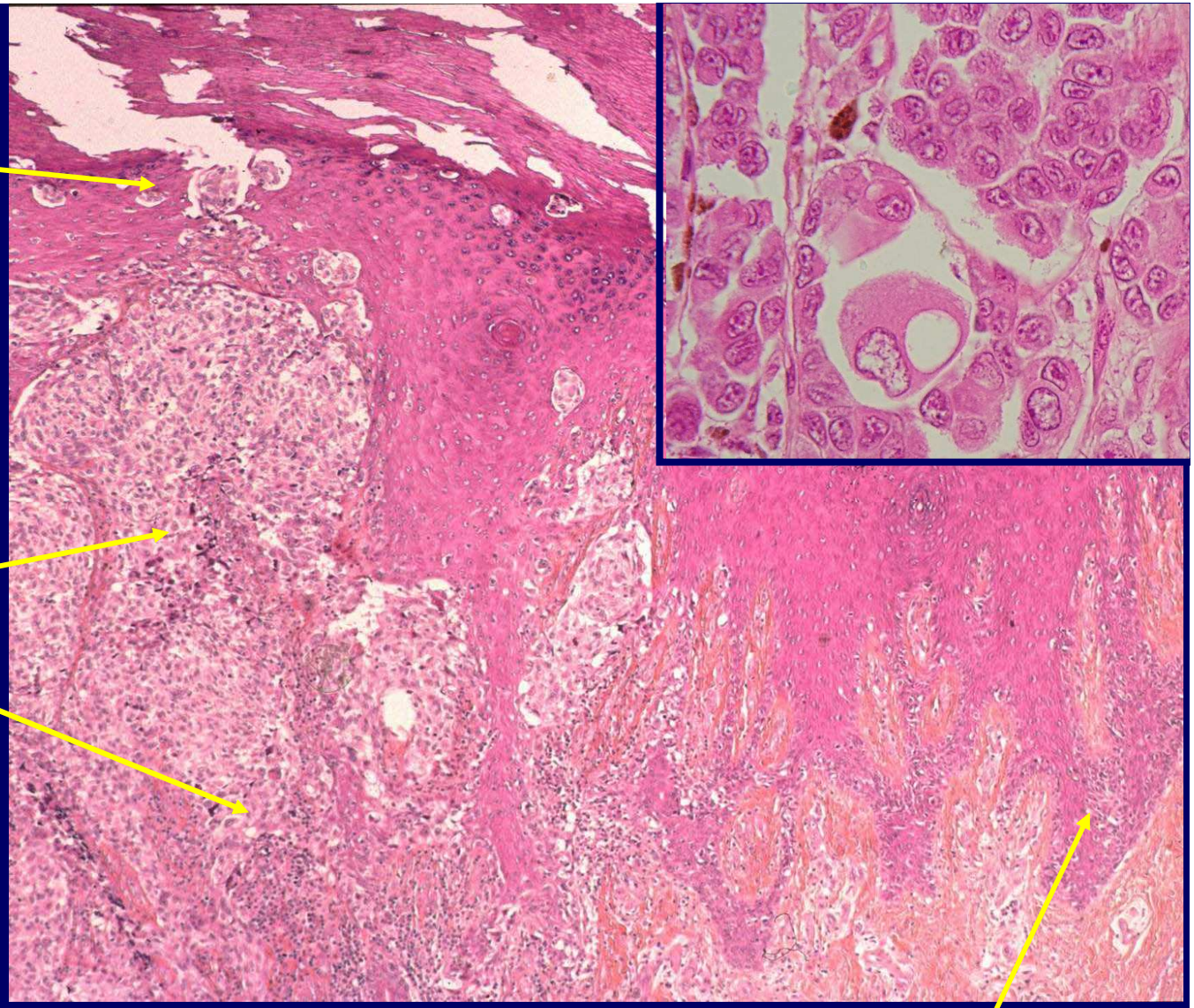
Quelques règles

- Examen clinique de tout le tégument (plante, pli interfessier, cuir chevelu,…)

- Toute lésion pigmentée qui présente des modifications quelconques (taille, couleur, limites,prurit,…) doit être examinée en totalité sous un microscope i.e. par un pathologiste

migration

Composante invasive



Composante intra épithéliale

Etude de la pièce d'exérèse

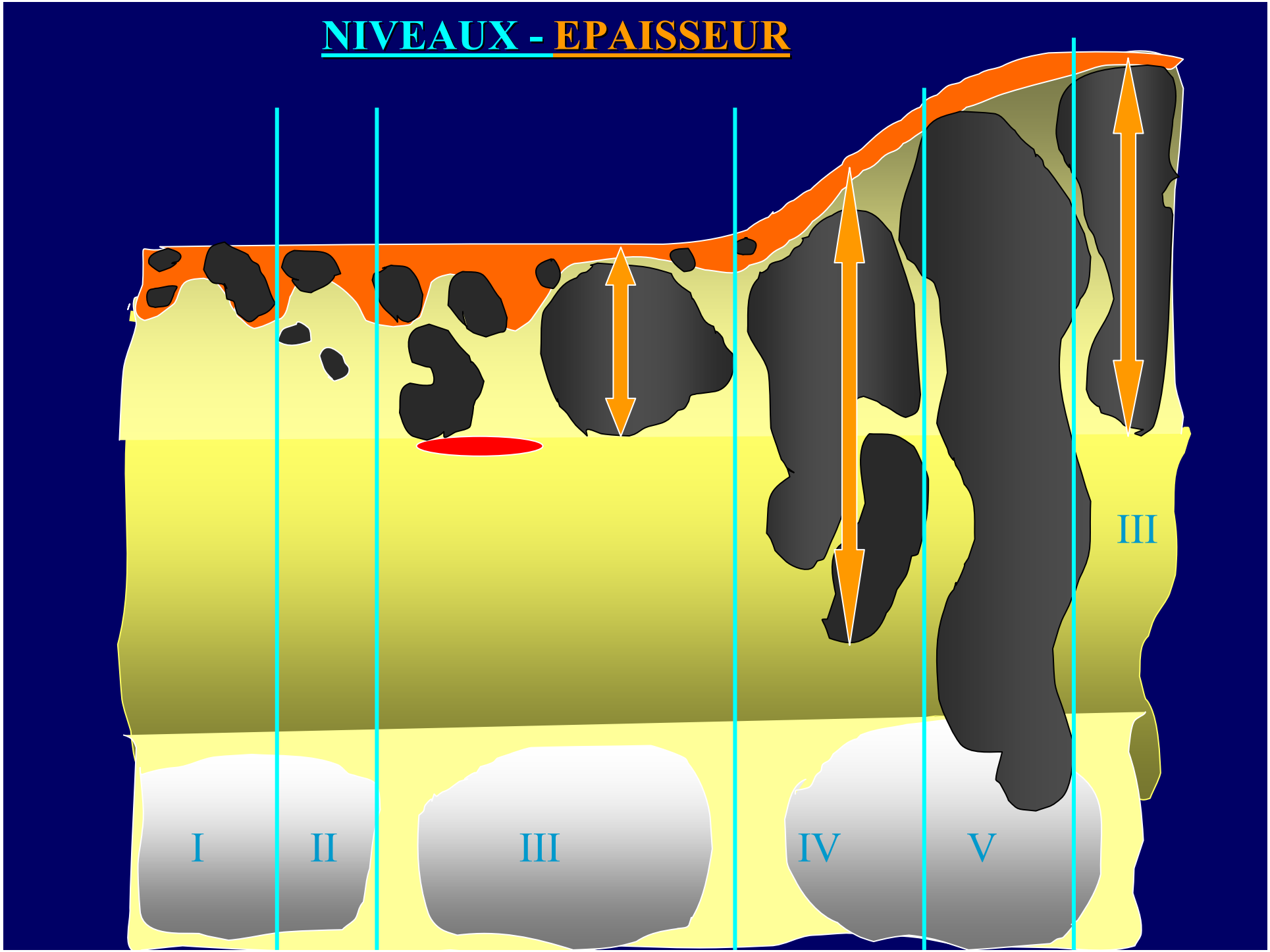
L'examen histopathologique :

- 1) Affirme le diagnostic de Mélanome (malignité)

- 2) Précise son type

- 3) Etablit des facteurs histo-pronostiques : éléments permettant de prévoir la gravité et l'évolution de la tumeur
  - Niveaux d'envahissement
  - Epaisseur microscopique de la tumeur
  - Nombre de mitoses….
- 4) précise le caractère complet ou non de l'exérèse

NIVEAUX - EPAISSEUR



Exemple : épaisseur et survie

Epaisseur	% de survie à 5 ans
< 0,76 mm	96
0,76 à 1,49	87
1,5 à 2,49	75
2,5 à 3,99	66
> 4 mm	47

Conclusion

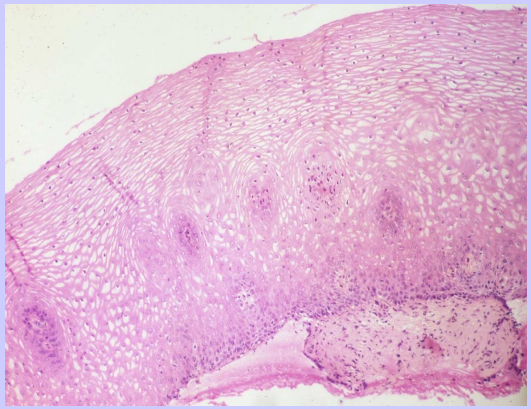
Mélanome de type Superficiel Extensif

de niveaux IV

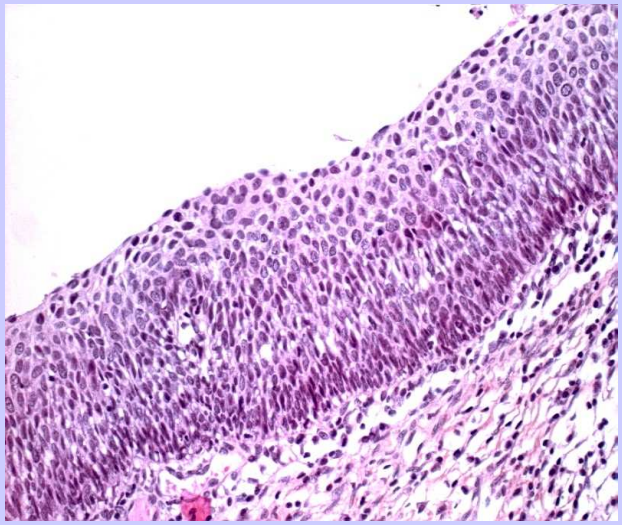
de 3,4 mm d'épaisseur avec métastase ganglionnaire

Exemple 4 : cancer du col utérin

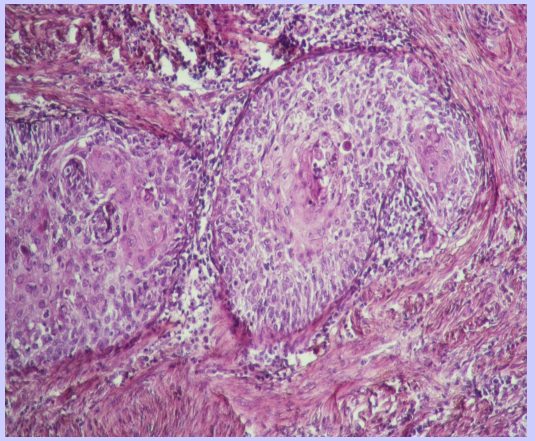
Normal

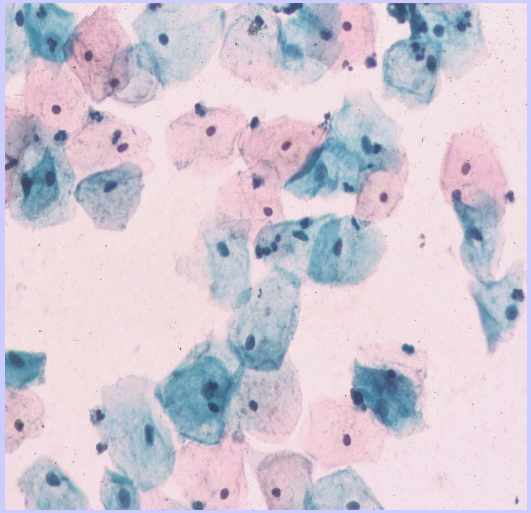


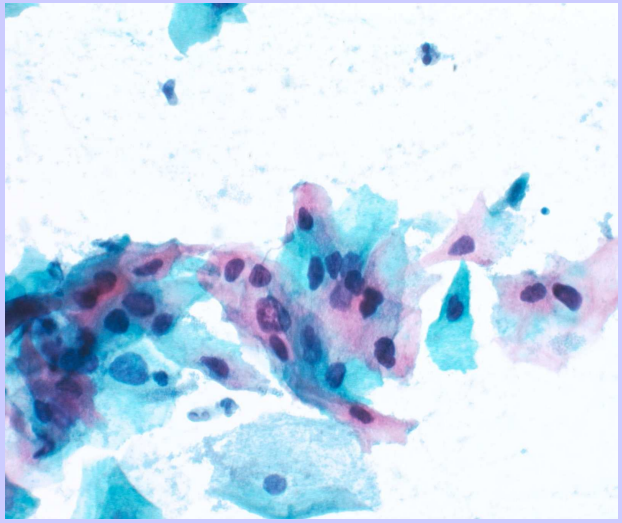
Lésion intra épithéliale

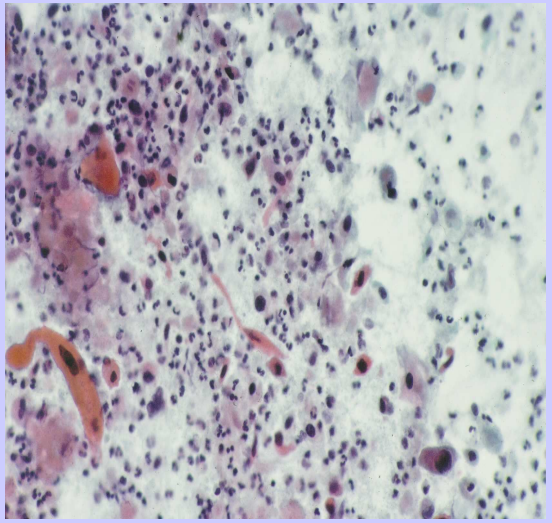


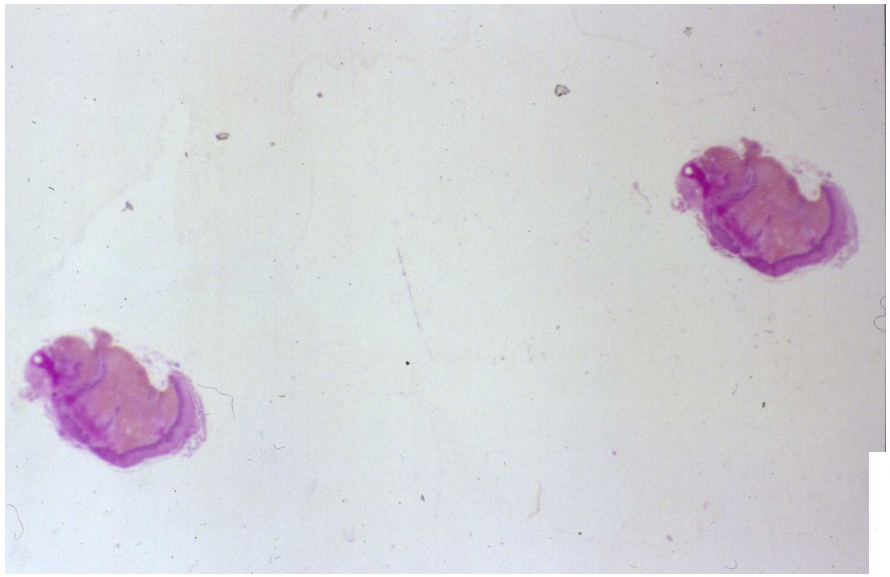
Carcinome invasif

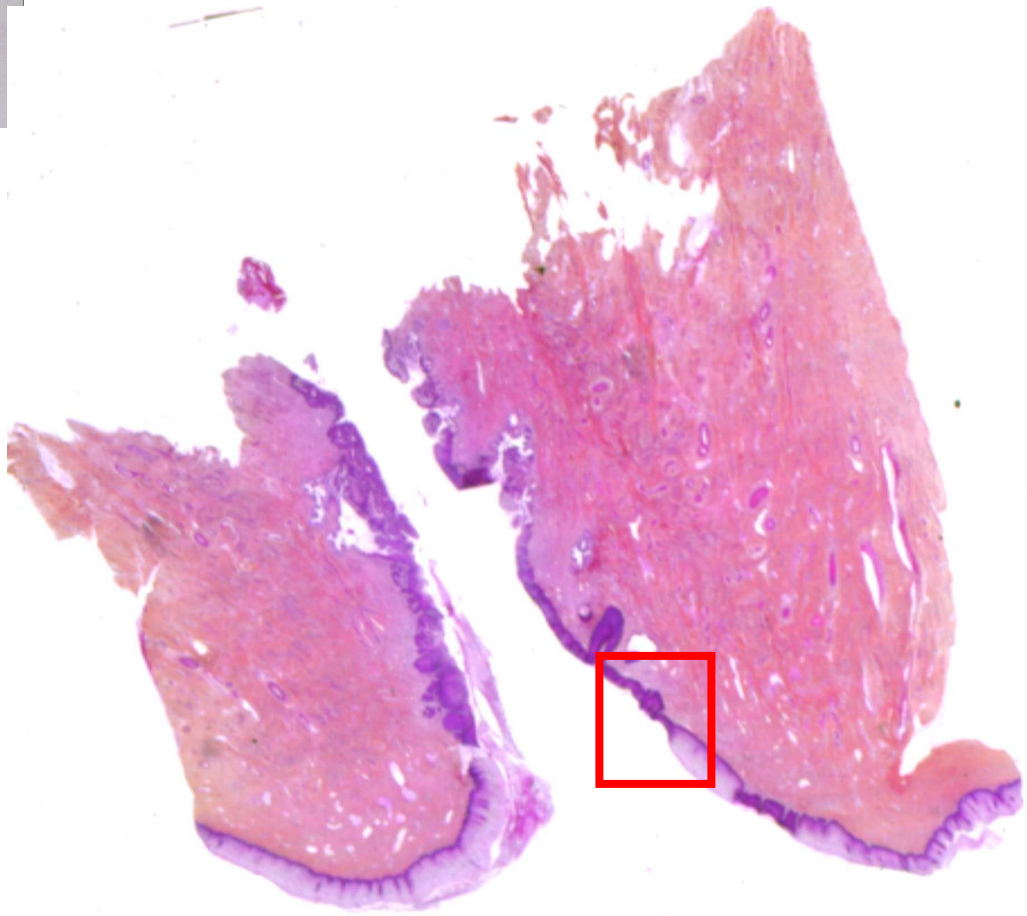




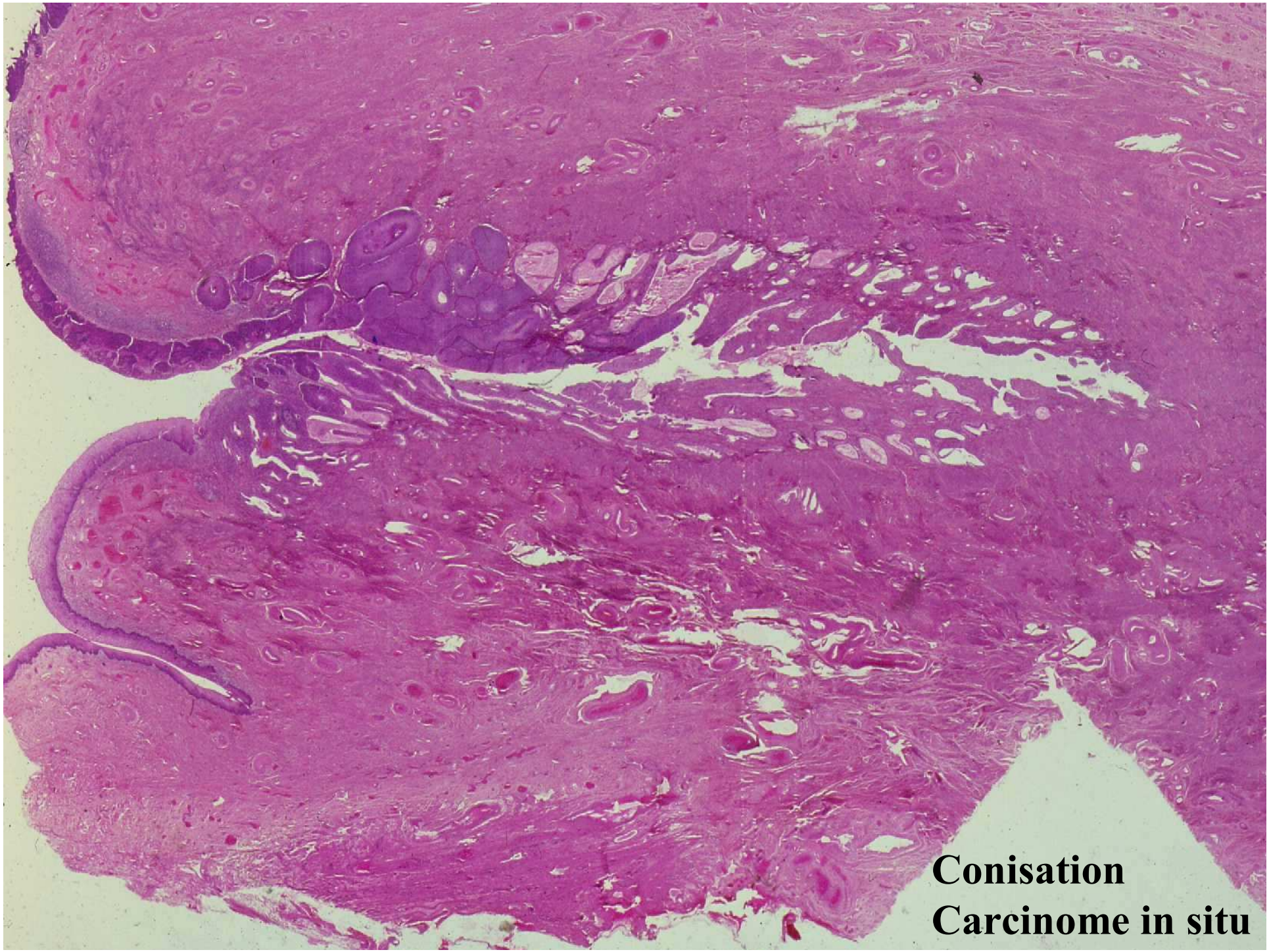






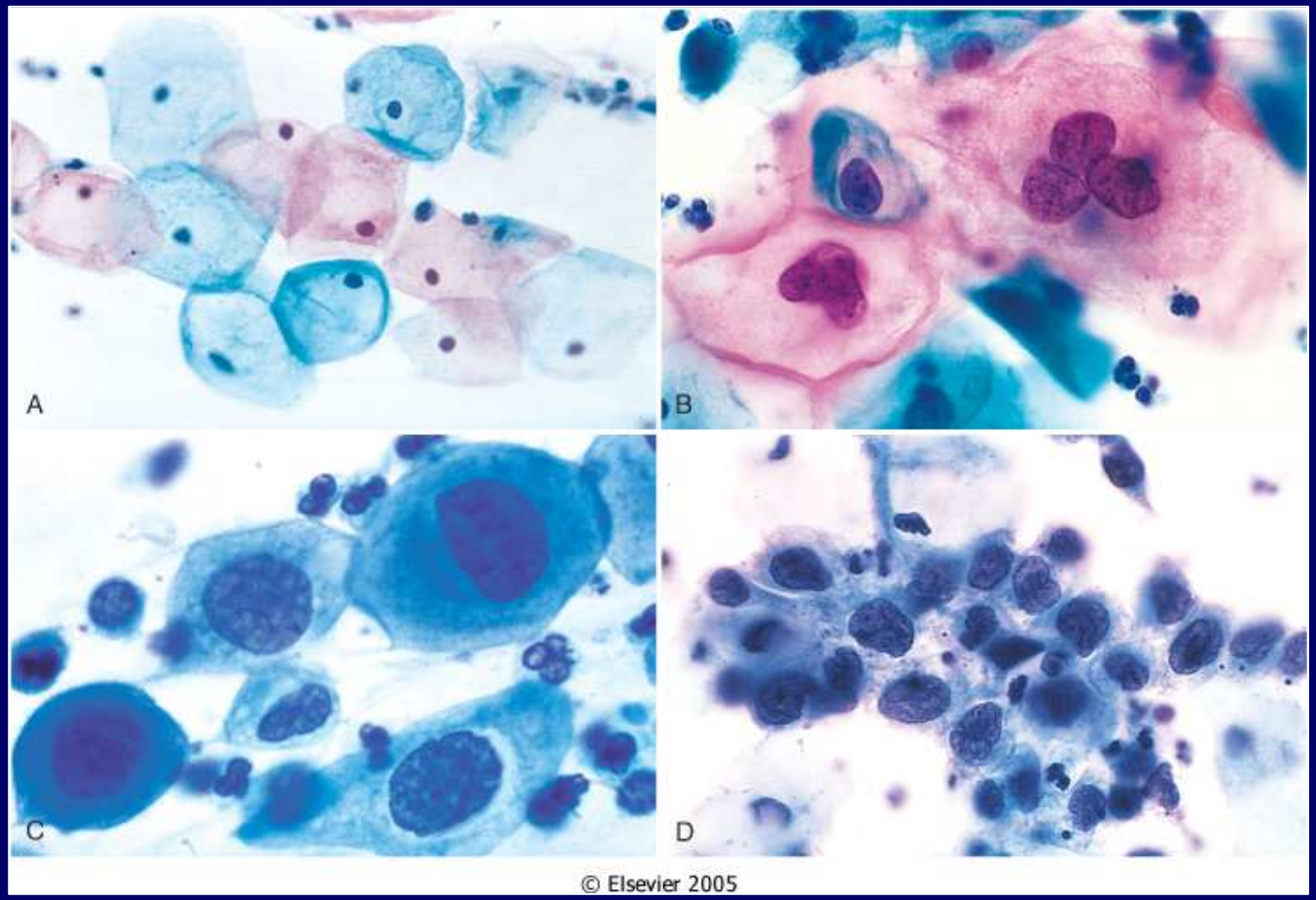


Biopsies cervicales


Conisation
Carcinome in situ

Une femme de 38 ans consulte son gynécologue pour un examen systématique avec frottis cervico-vaginal de dépistage…

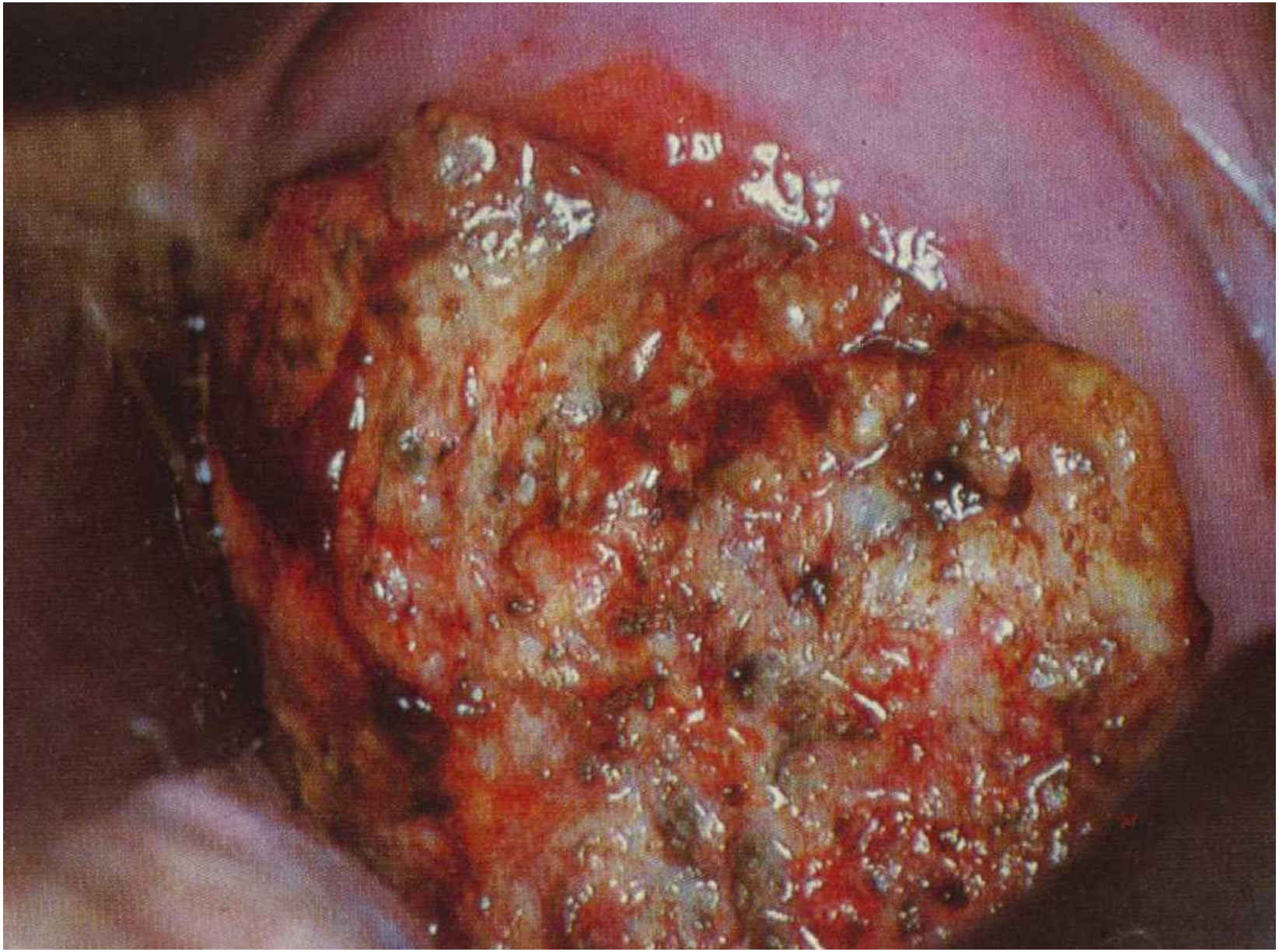
Frottis cervico-vaginal



© Elsevier 2005

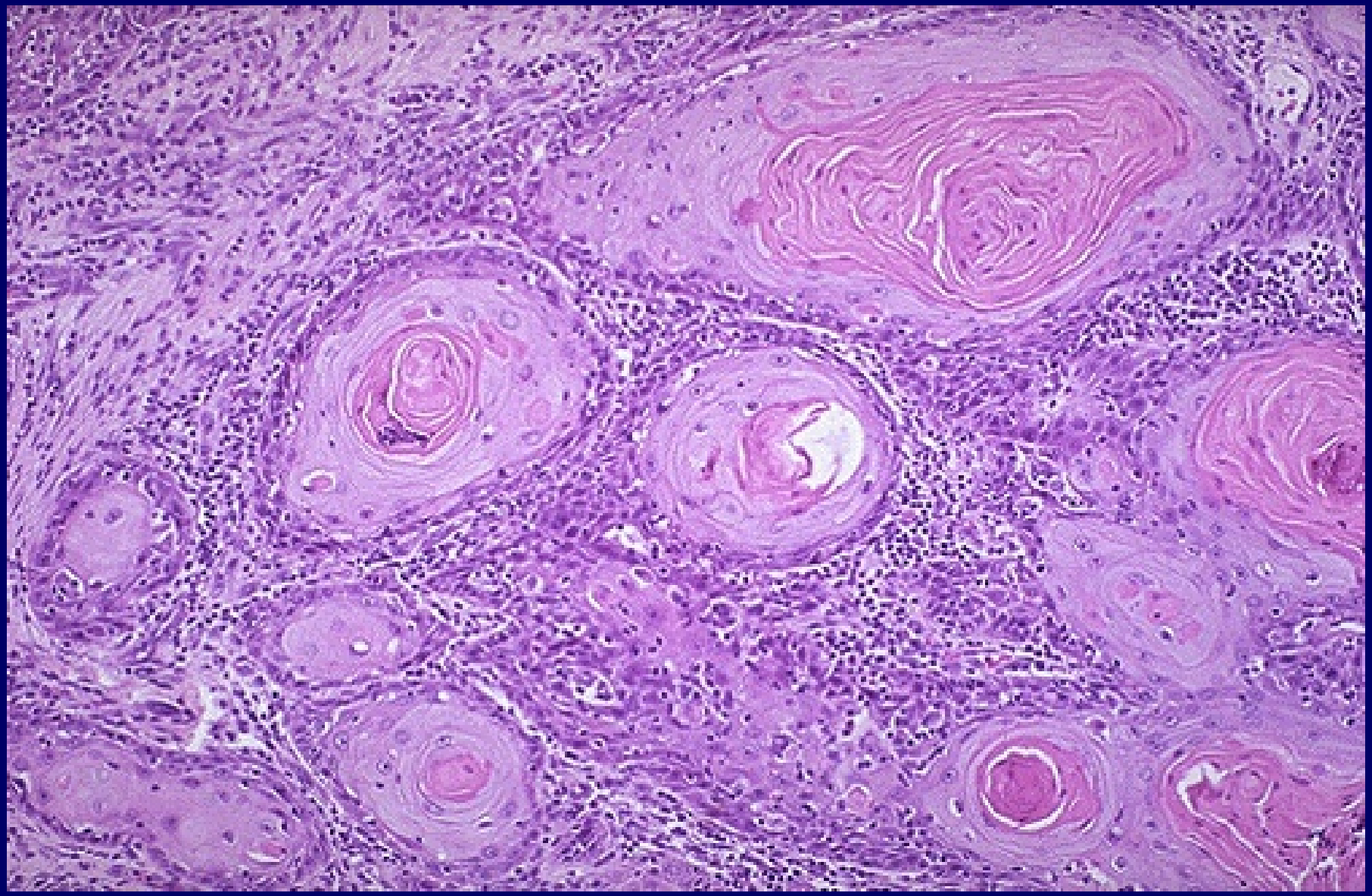
Compte-tenu des anomalies observées sur le frottis, le gynécologue pratique un examen colposcopique :

une lésion ulcérée à la jonction exo-endocervicale est biopsiée …



Colposcopie:
Cancer pseudopolypoïde avec zones nécrotiques

Biopsies exocervicales : carcinome épidermoïde infiltrant

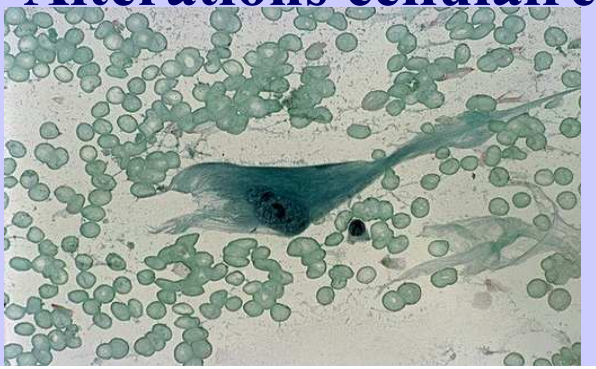


La patiente bénéficie d 'une radiothérapie
puis est réalisée une hystérectomie totale

Emplacement de la tumeur

Epithélium normal résiduel

Altérations cellulaires



Post irradiation

Conclusions

- Le diagnostic formel de cancer ne peut être affirmé que par un examen anatomo-pathologique.
- Ce diagnostic est accompagné d'éléments histo-pronostiques (grade, stade, berges d'exérèse, tests moléculaires…) qui servent à adapter les traitements.