

Le rôle du pathologiste en oncologie



Dr Alexandre VASILJEVIC

UE5 – Biopathologie tissulaire
Anatomie et cytologie pathologiques

Le rôle du pathologiste en Oncologie

- **Diagnostic**
 - Apporter la preuve du cancer
 - Identifier, nommer et classer le cancer
- **Pronostic** :
 - évaluer le risque évolutif (type histologique, grade histopronostique)
 - déterminer le stade évolutif (bilan d'extension)
- **Aider à la prise en charge thérapeutique (théranostique, évaluation de l'efficacité thérapeutique)**
- **Dépistage et prévention**
 - Diagnostiquer les lésions précancéreuses
- **Biologie des tumeurs**
 - Recherche translationnelle
 - Transfert de nouveaux outils diagnostiques

Rôle du pathologiste (1)

Diagnostic

Pronostic

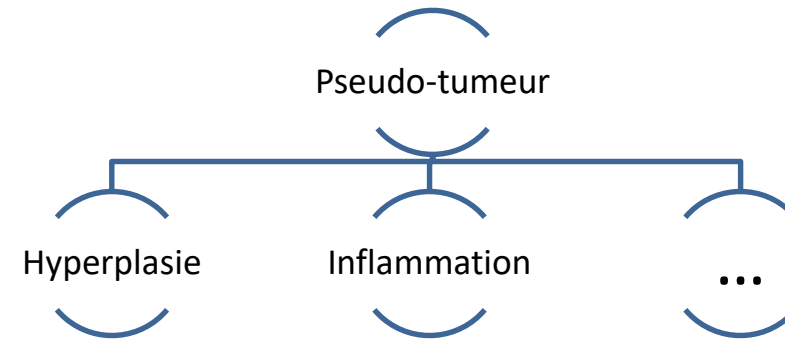
Théranostic

- diagnostic positif de la malignité
- typage du cancer

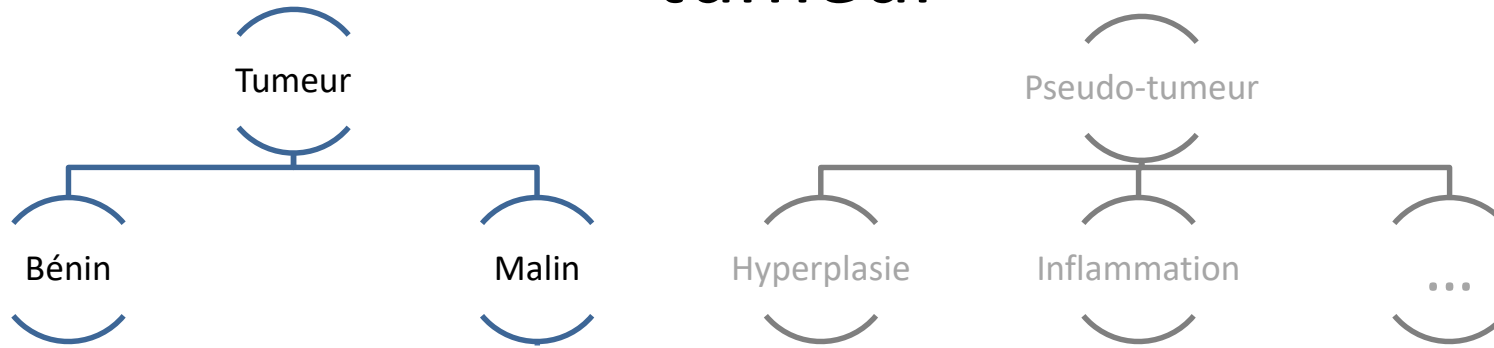
Diagnostic : positif de malignité et classer la tumeur

Pseudo-tumeur

Diagnostic : positif de malignité et classer la tumeur



Diagnostic : positif de malignité et classer la tumeur



Critères macroscopiques de malignité
Critères microscopiques de malignité

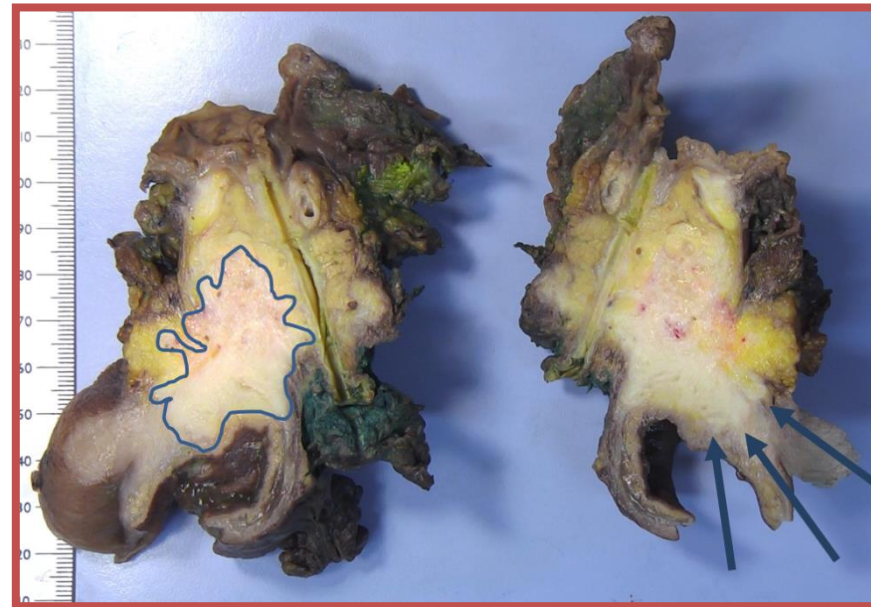
Tumeur Bénigne

- Croissance lente
- Refoule sans envahir
- Bien limitée, +/- encapsulée
- Bien différenciée
- Pas d'atypie cytonucléaire
- Évolution locale

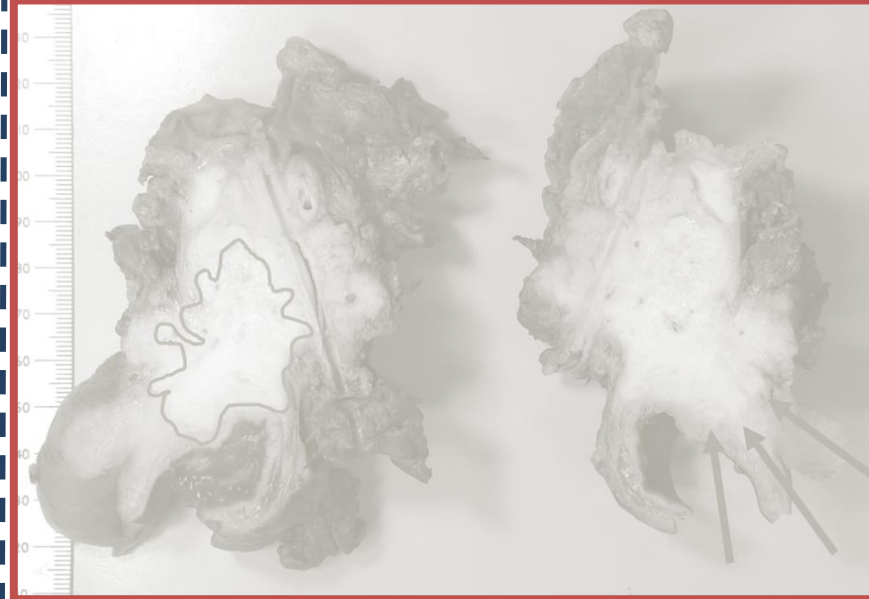
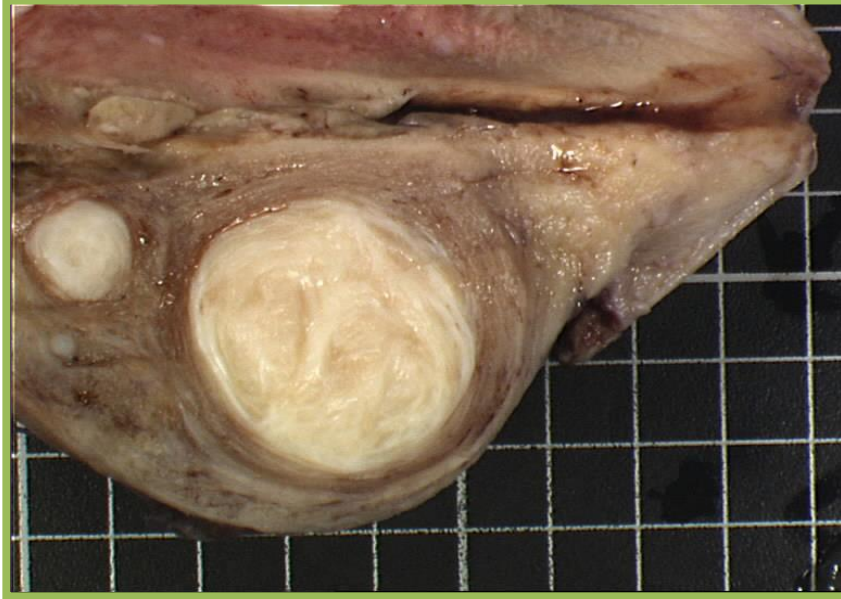
Tumeur Maligne

- Croissance rapide
- Détruit l'organe
- Envahit le voisinage
- Mal limitée, hémorragie, nécrose
- +/- différenciée
- Cytologie maligne
- Évolution métastatique

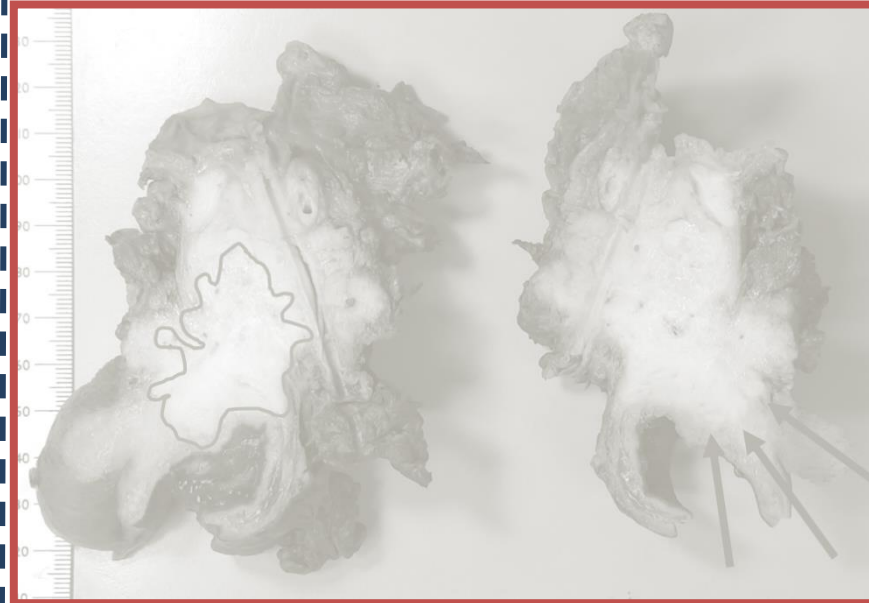
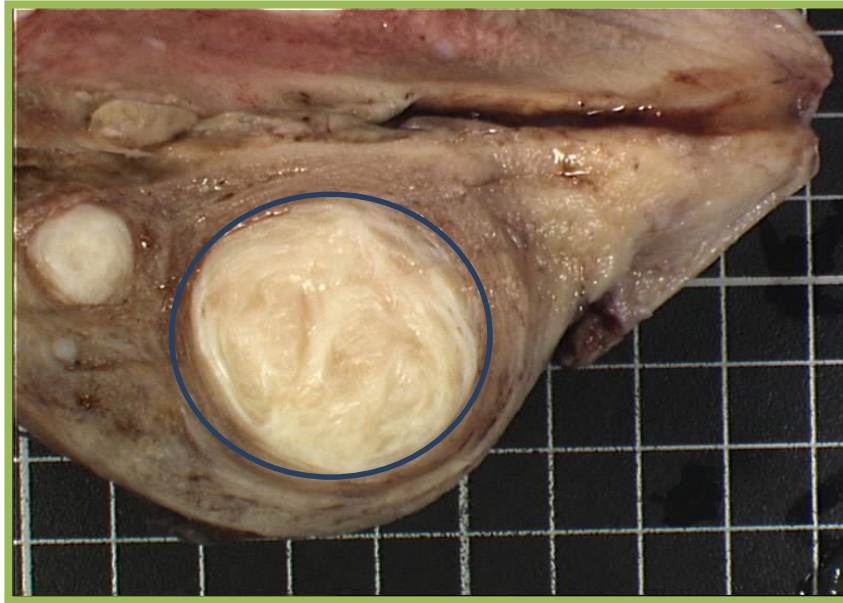
Bénin vs Malin : Macroscopie



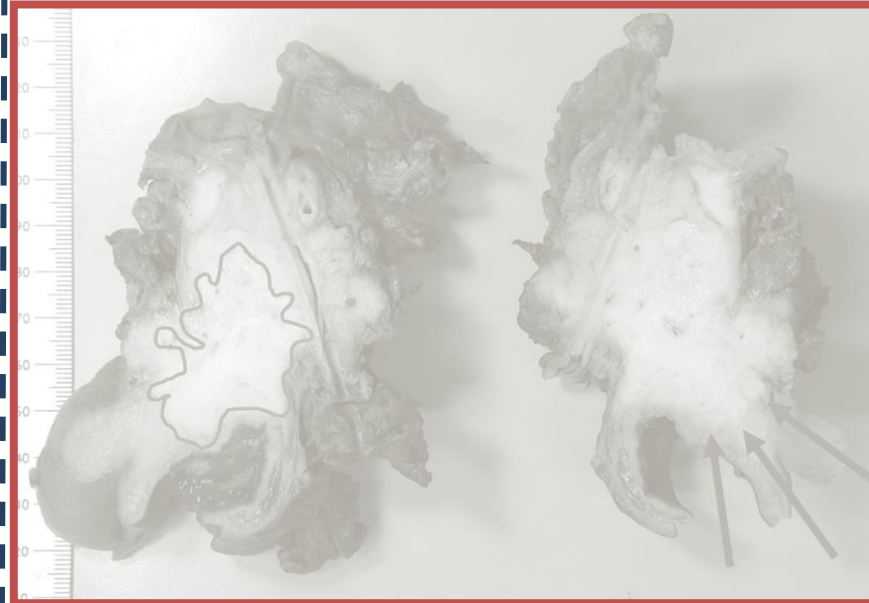
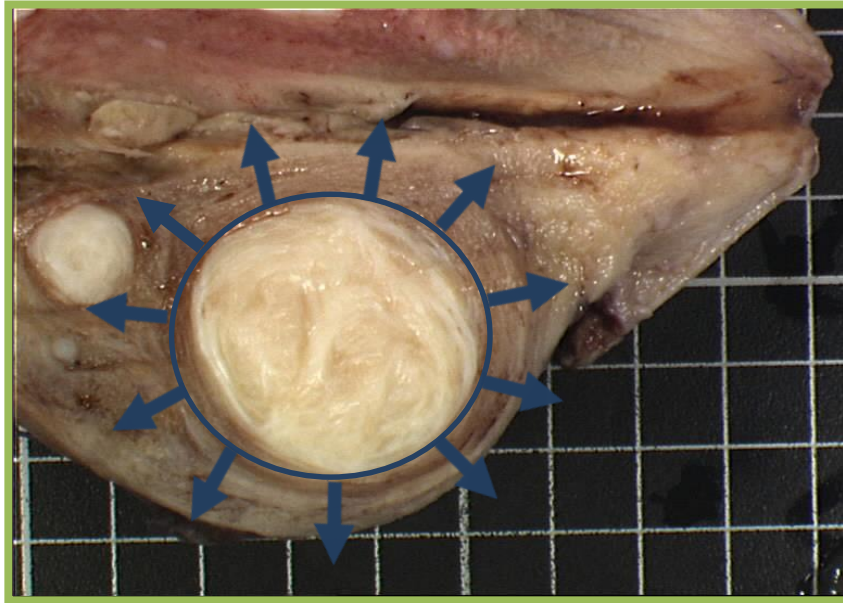
Bénin vs Malin : Macroscopie



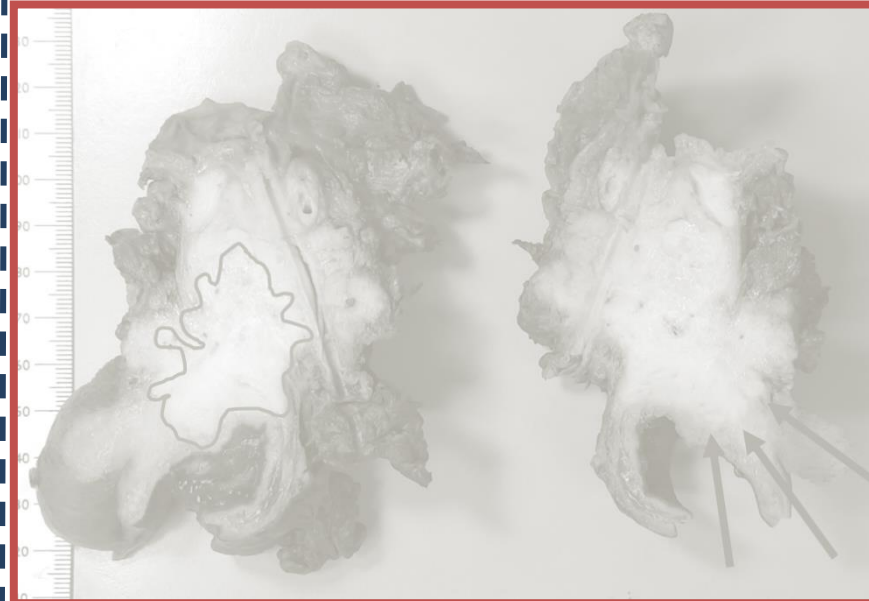
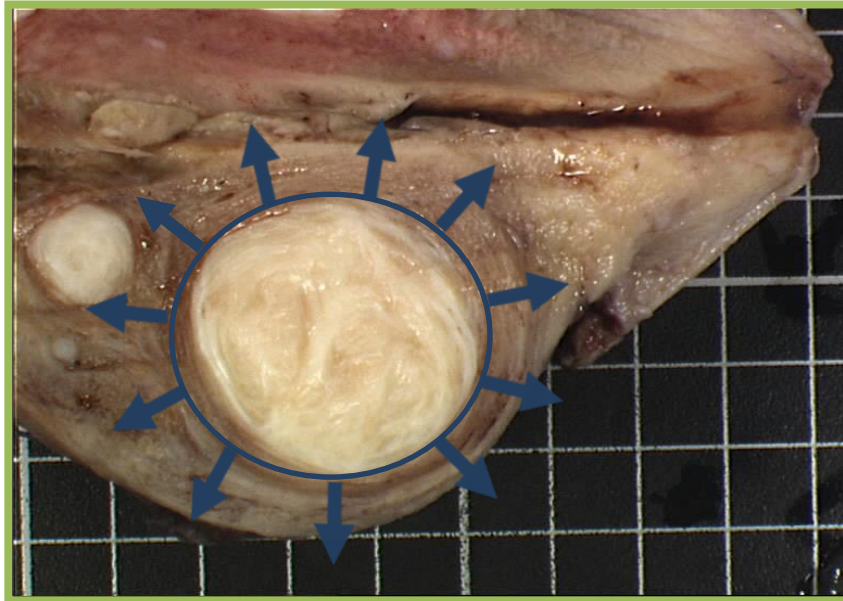
Bénin vs Malin : Macroscopie



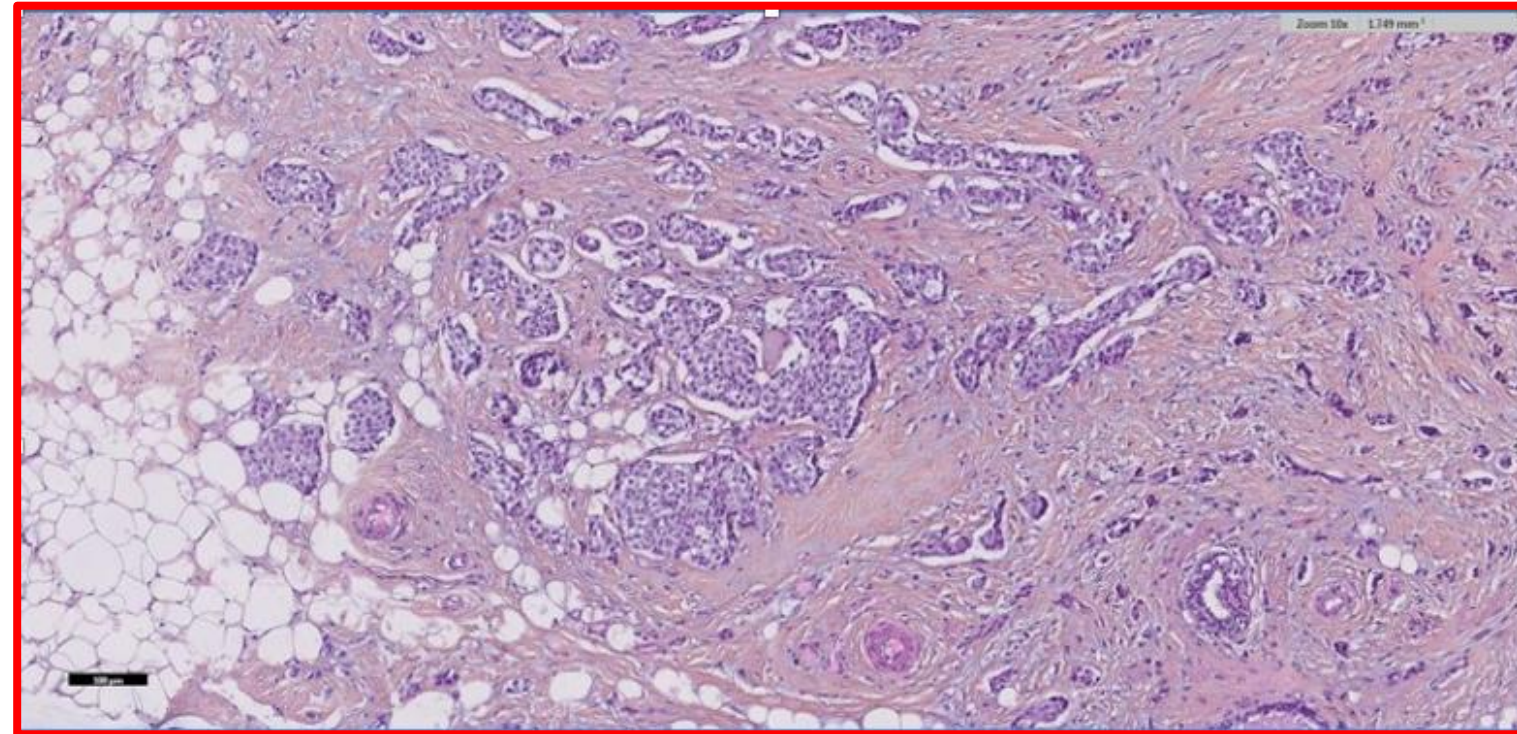
Bénin vs Malin : Macroscopie



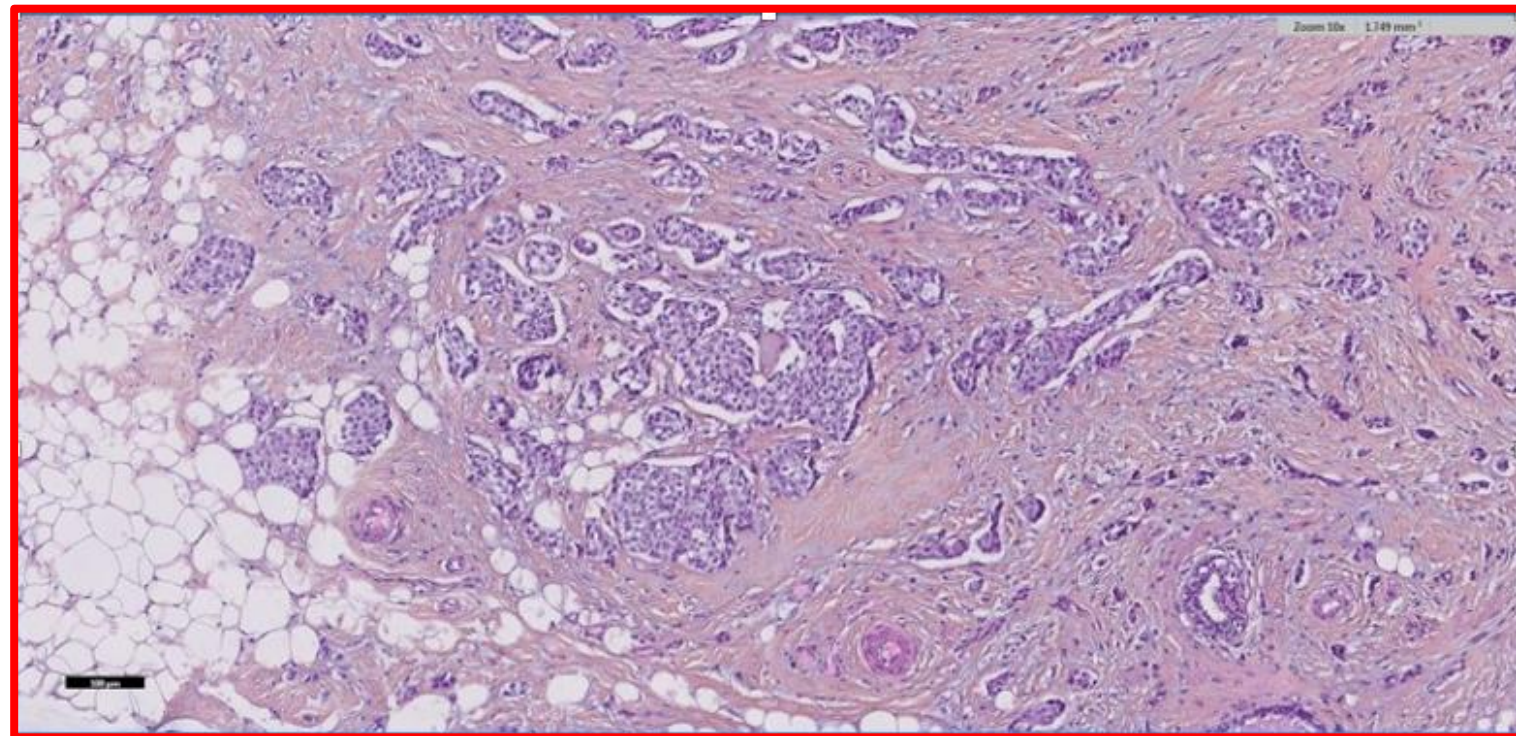
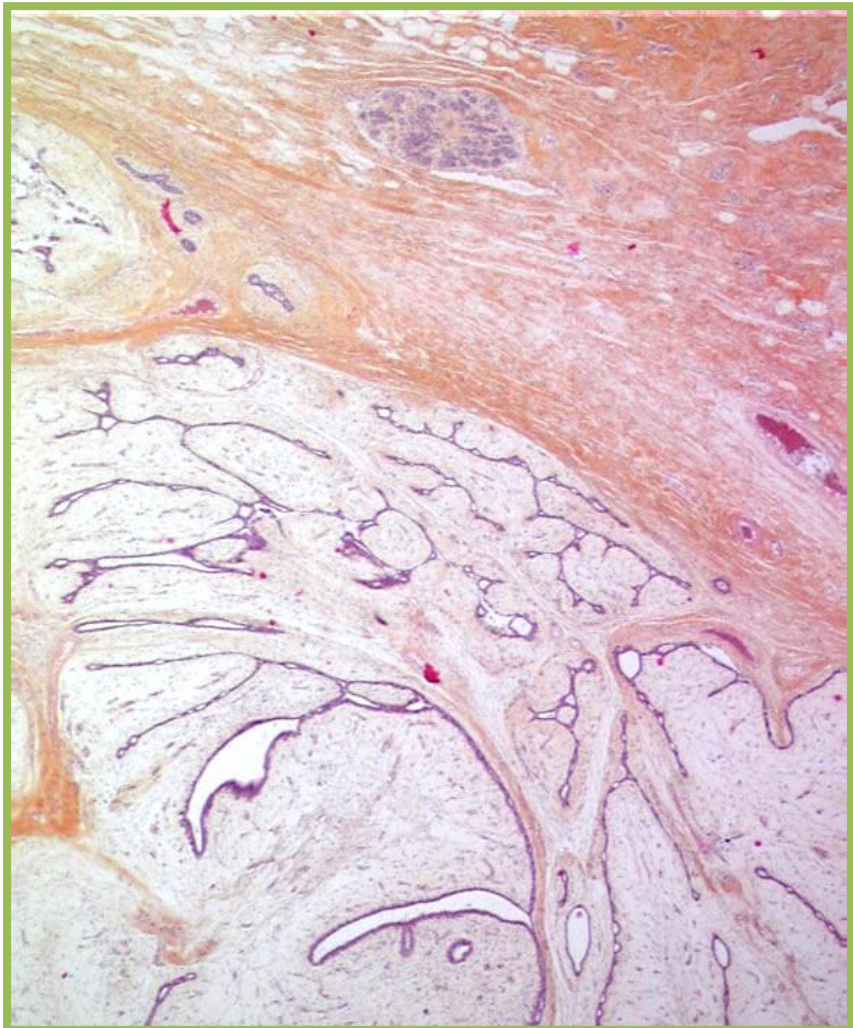
Bénin vs Malin : Macroscopie



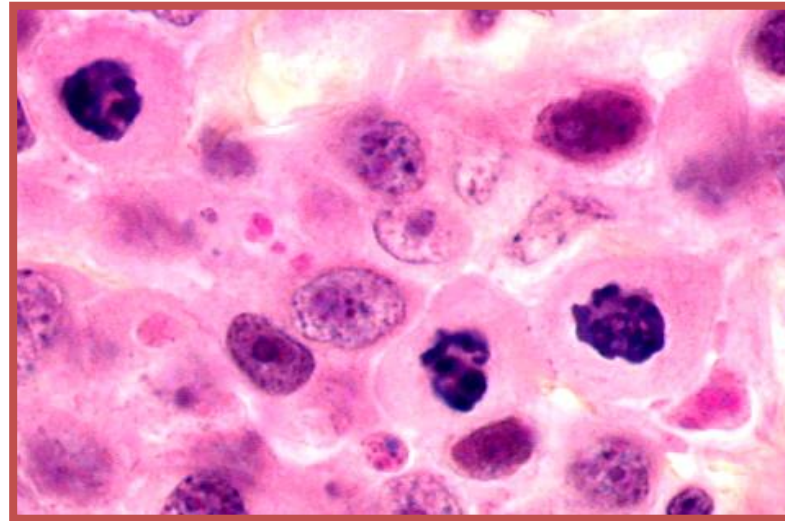
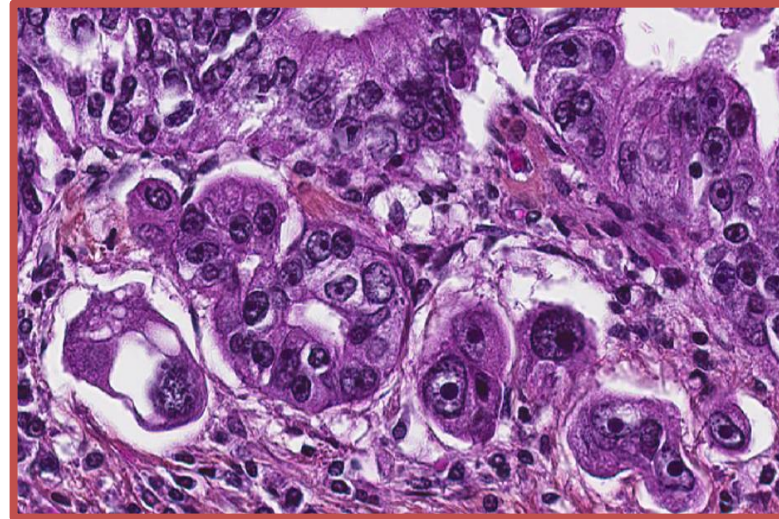
Bénin vs Malin : Microscopie



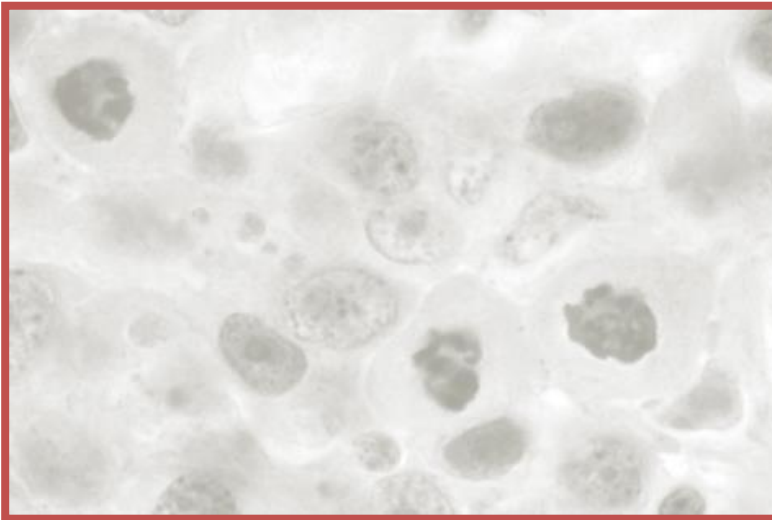
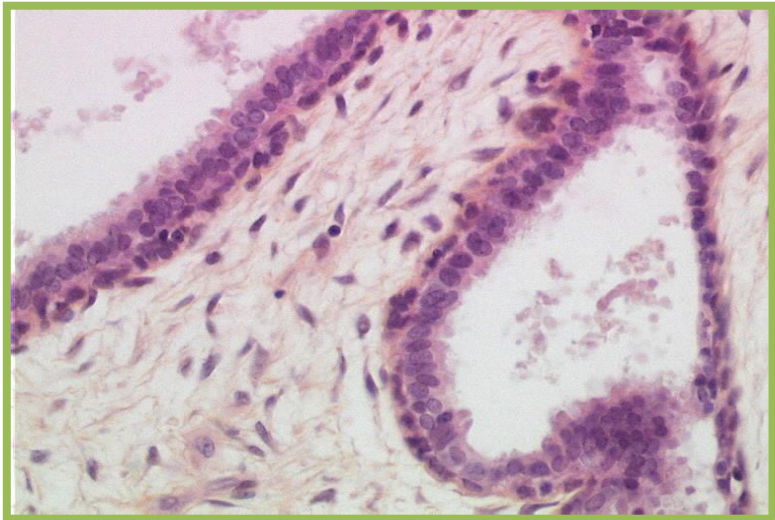
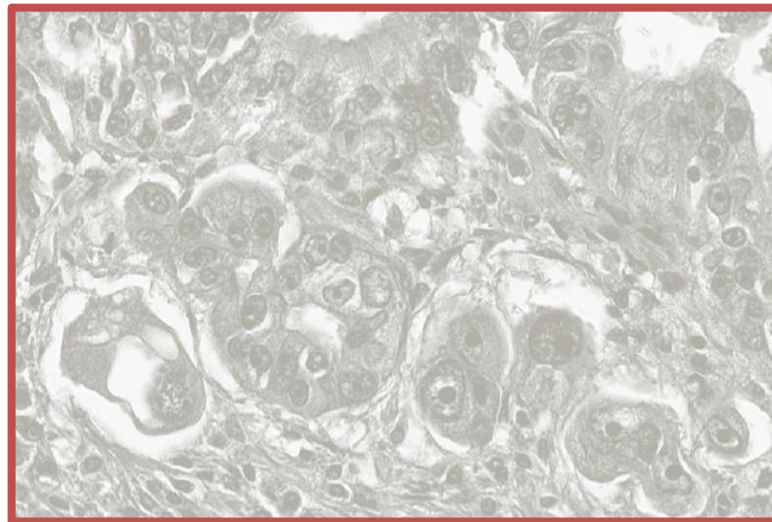
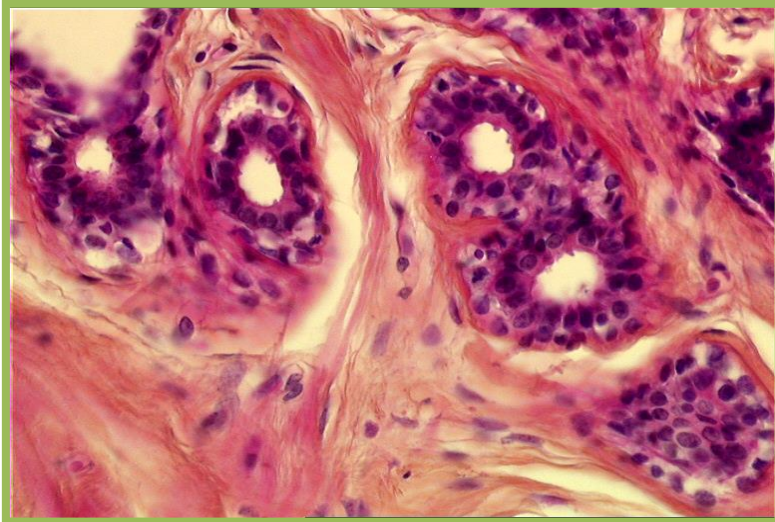
Bénin vs Malin : Microscopie



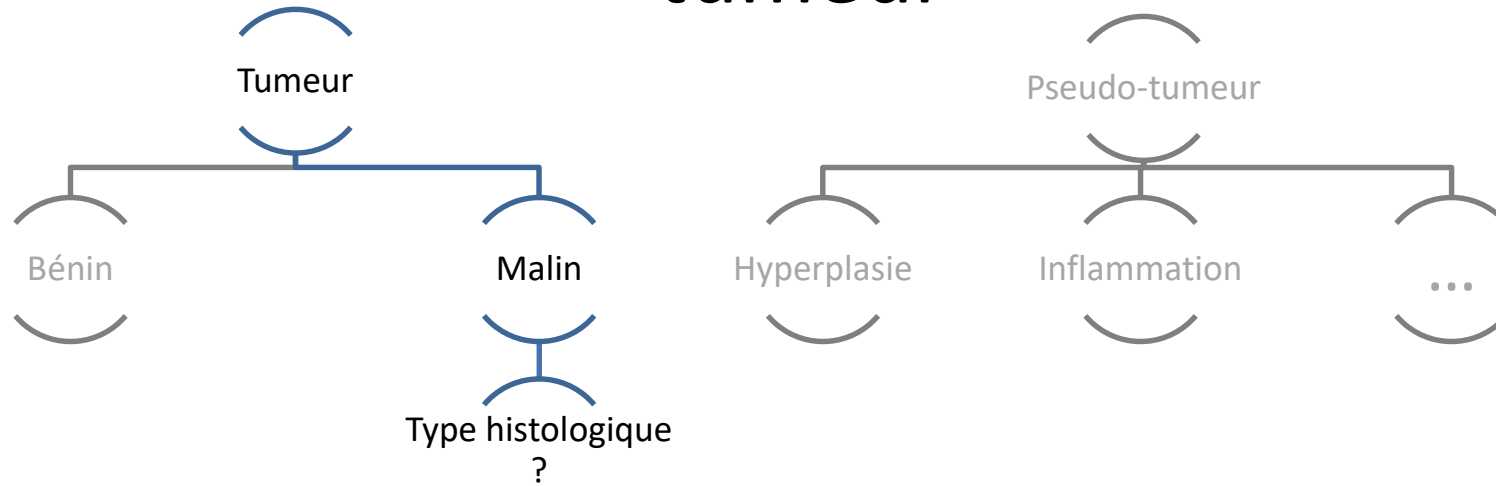
Bénin vs Malin : Microscopie



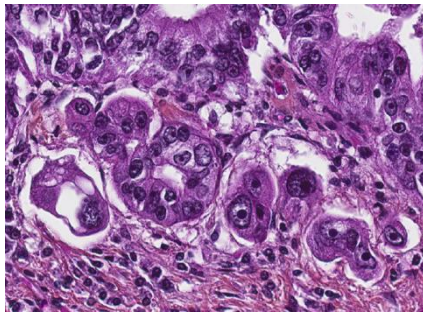
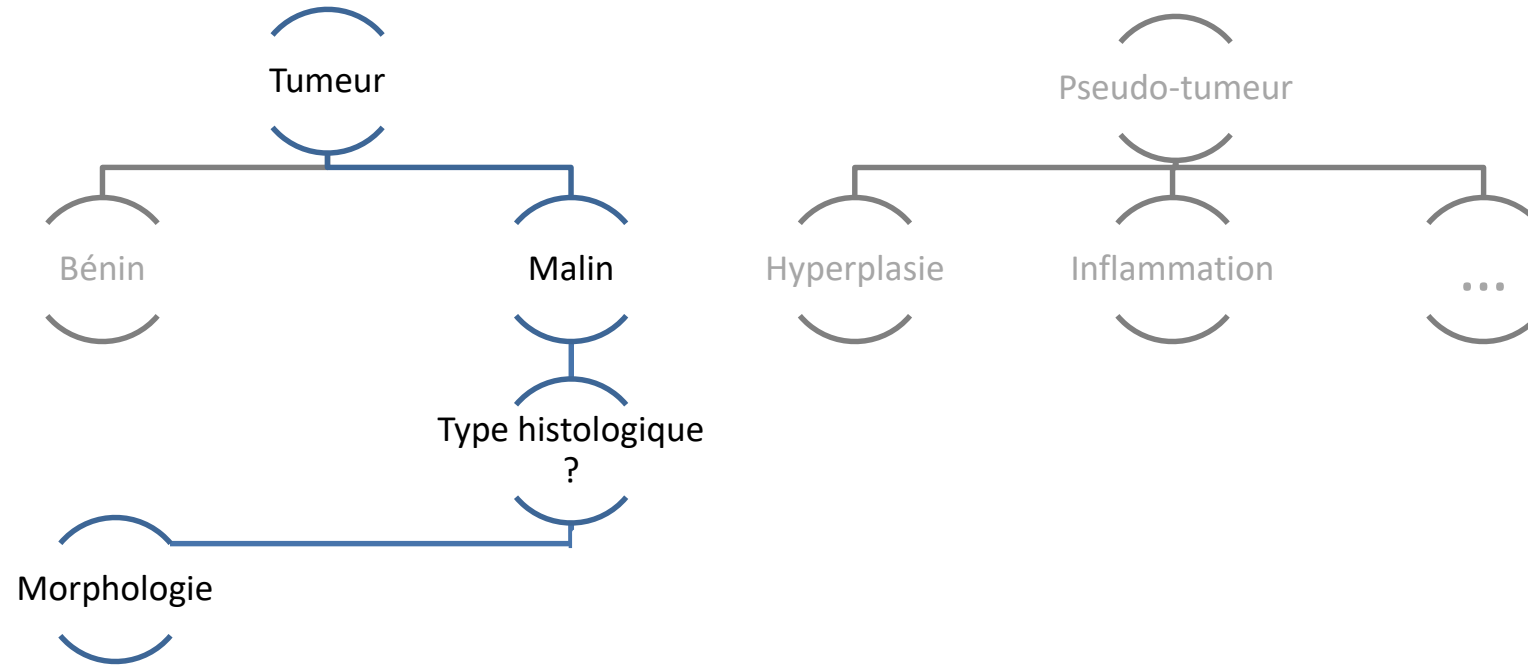
Bénin vs Malin : Microscopie



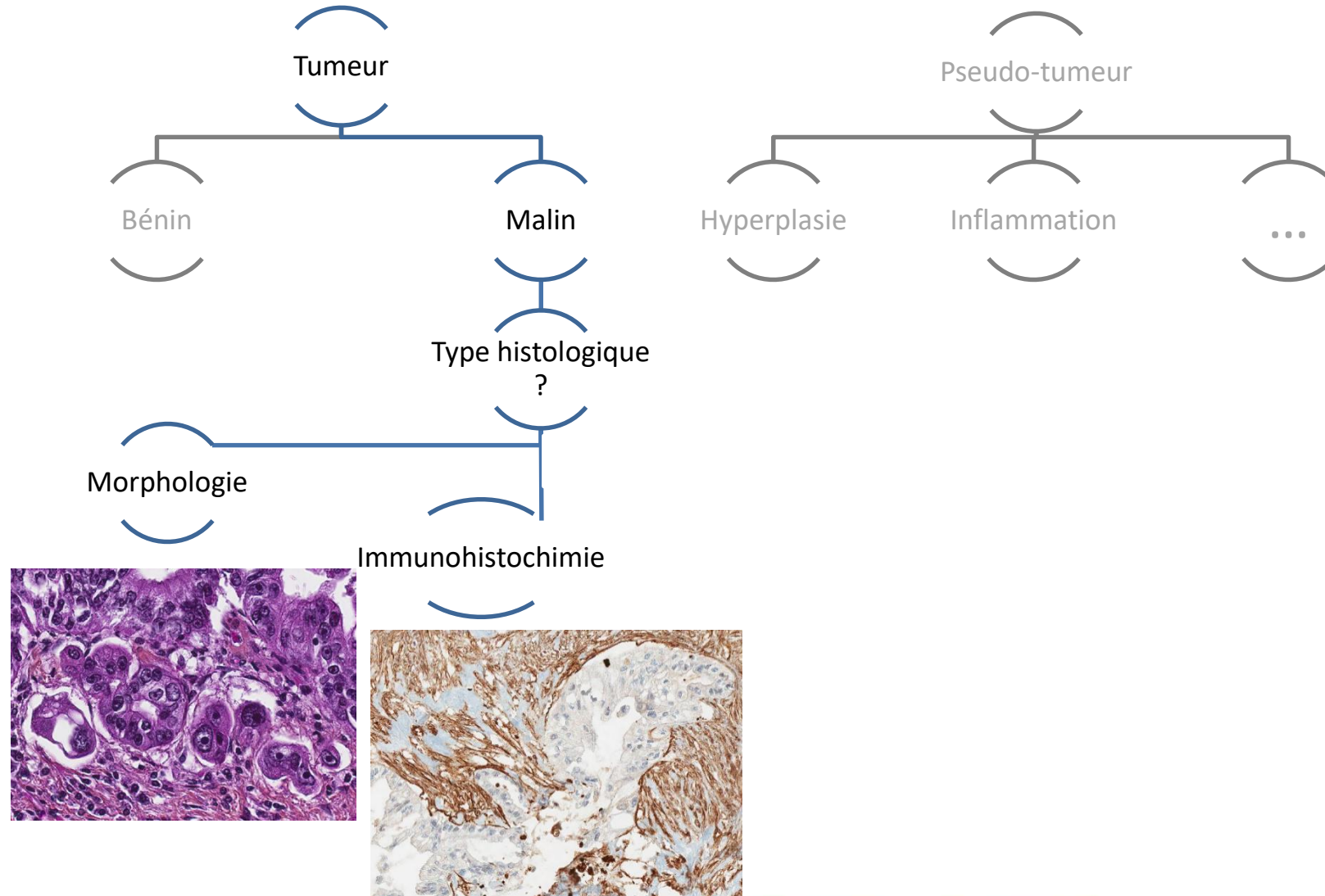
Diagnostic : positif de malignité et classer la tumeur



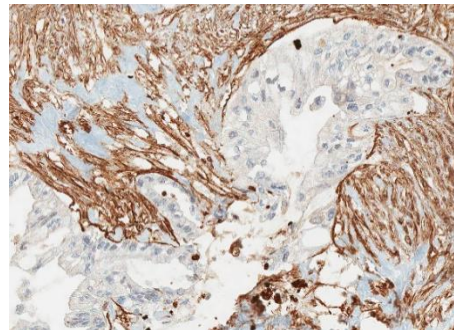
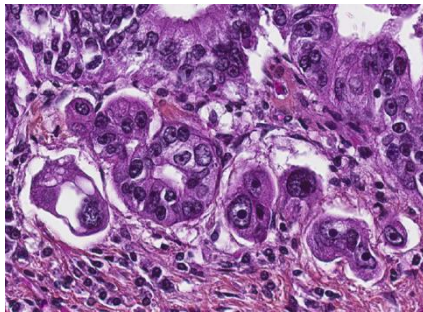
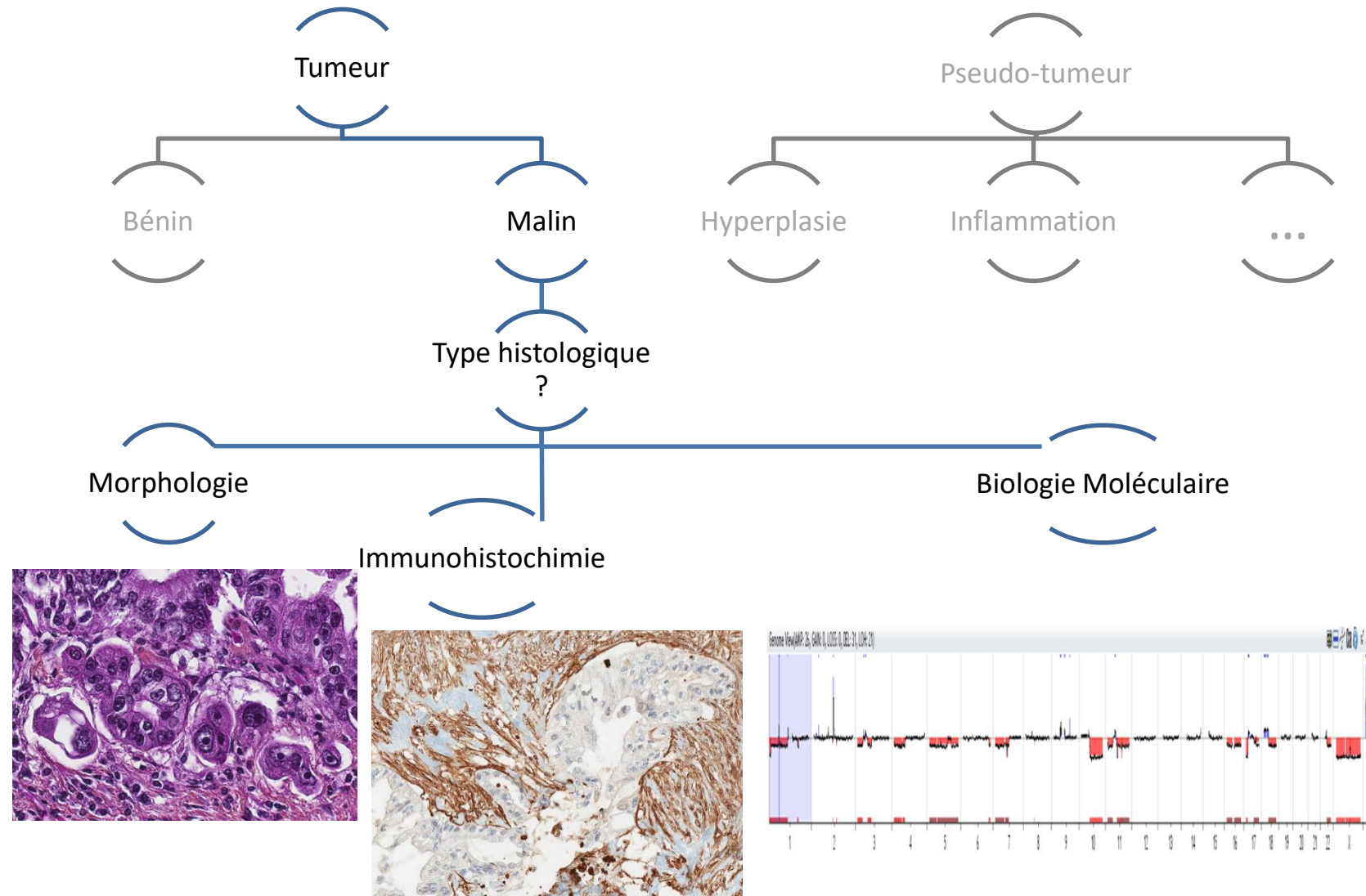
Diagnostic : positif de malignité et classer la tumeur



Diagnostic : positif de malignité et classer la tumeur



Diagnostic : positif de malignité et classer la tumeur



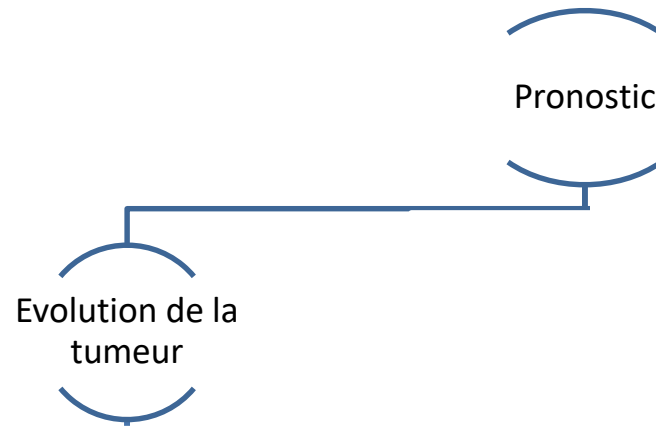
Rôle du pathologiste (2)

Diagnostic

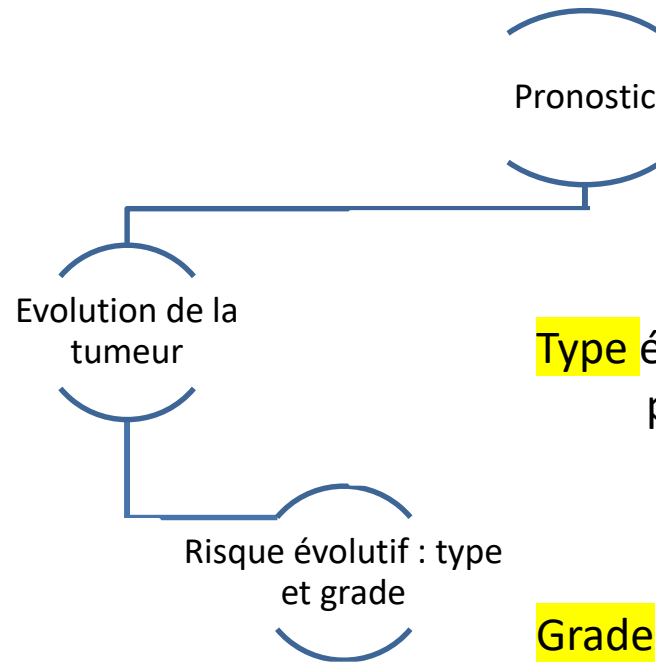
Pronostic

Théranostic

Evaluer le pronostic



Evaluer le pronostic



Type élément du diagnostic ayant en soi une valeur pronostique Ex: *CPC versus CNPC dans le poumon*

Grade

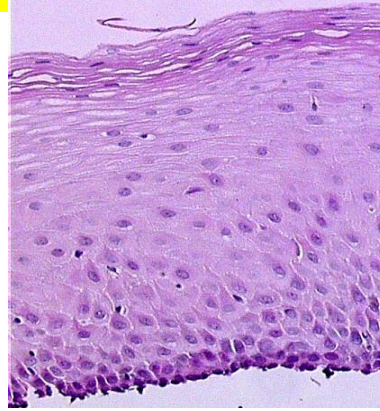
Degré de différenciation:

degré de ressemblance entre les cellules tumorales et les cellules normales aussi bien sur le plan morphologique que fonctionnel

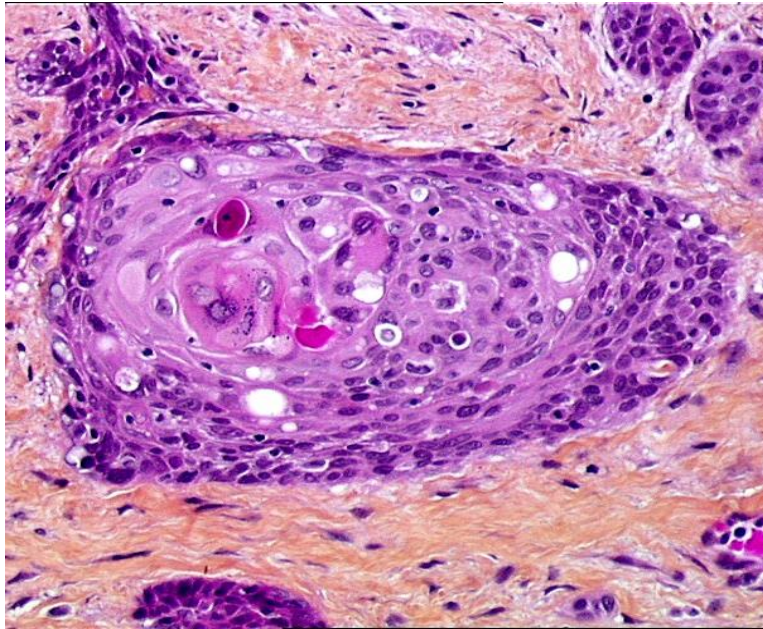
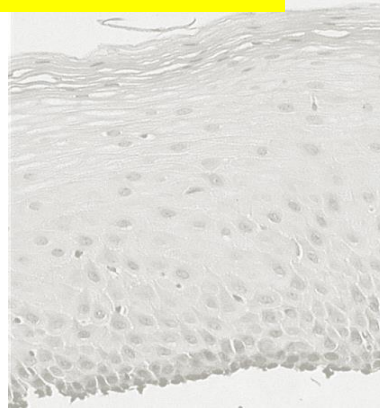
Bas grade: ressemble au tissu d'origine, activité mitotique/proliférative faible = tumeur faiblement évolutive

Haut grade: perd sa ressemblance avec le tissu d'origine, activité mitotique/proliférative élevée = tumeur agressive

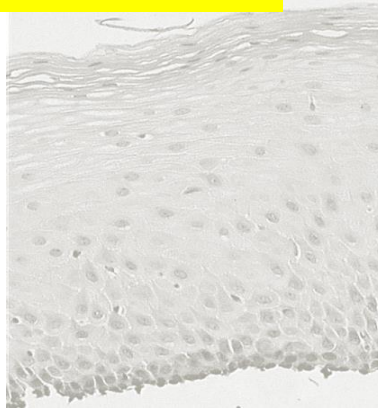
Pronostic: Grade



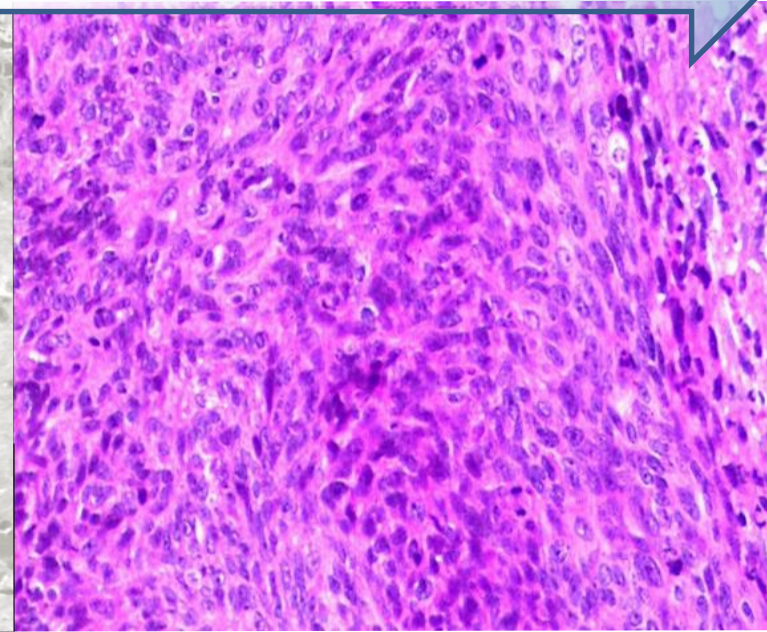
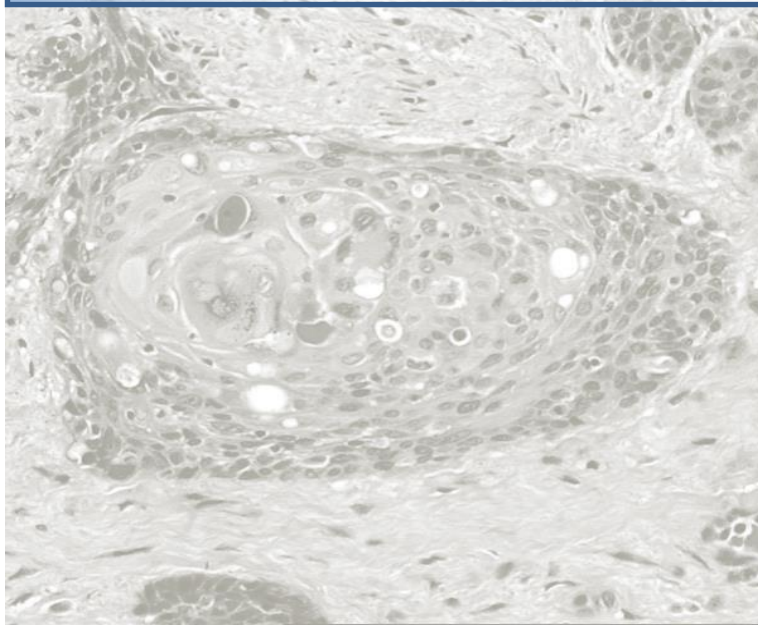
Pronostic: Grade



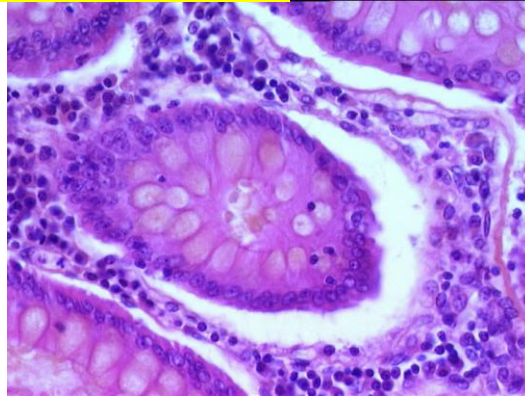
Pronostic: Grade



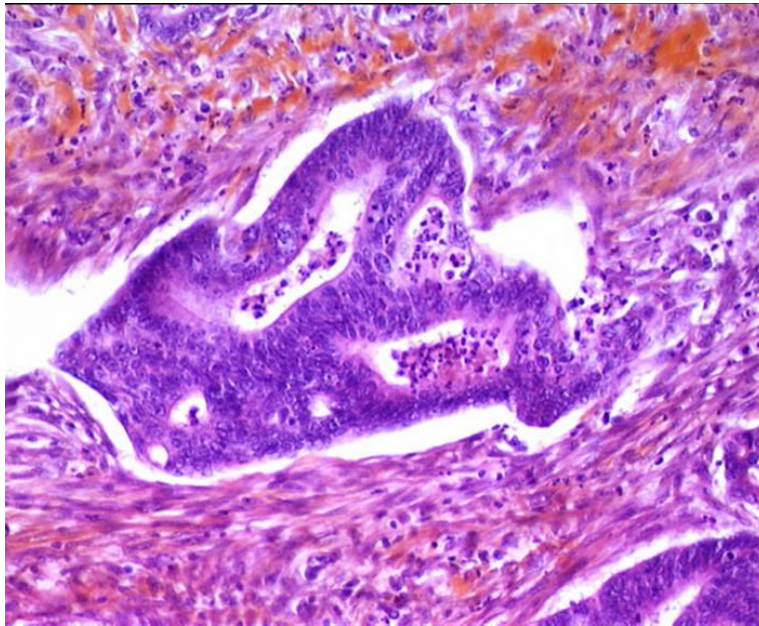
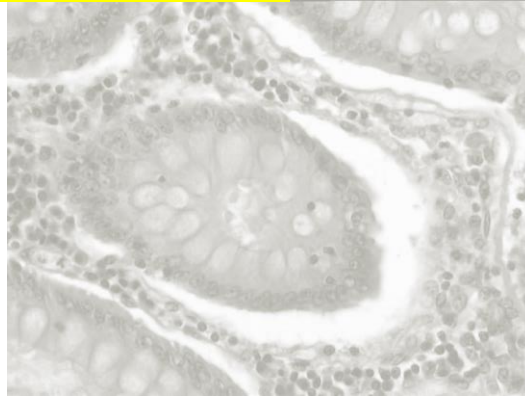
Dédifférenciation



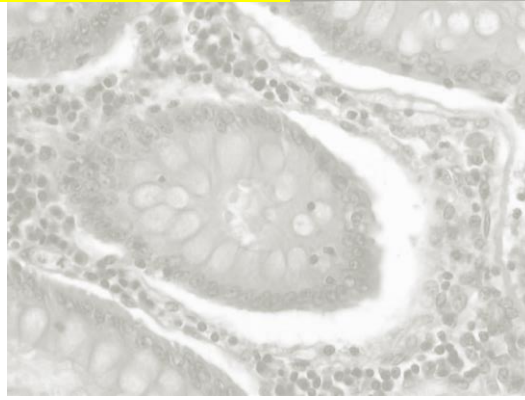
Pronostic: Grade



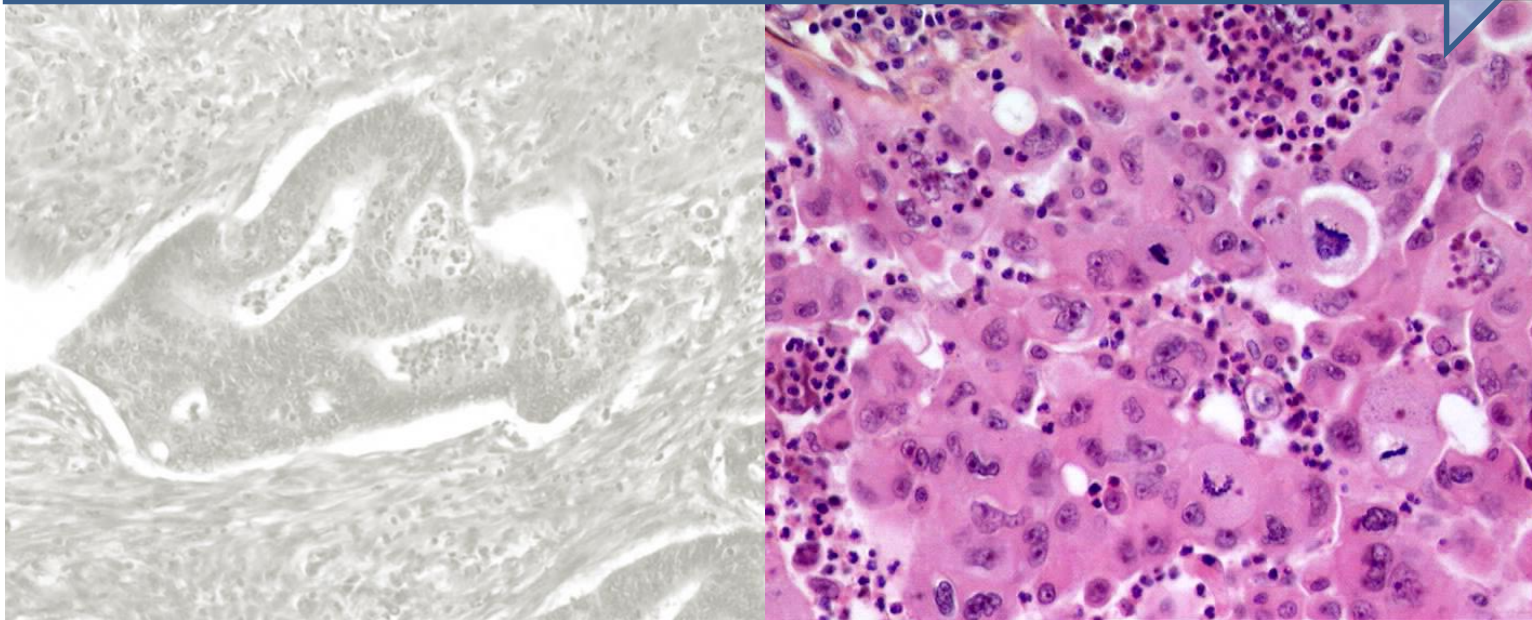
Pronostic: Grade



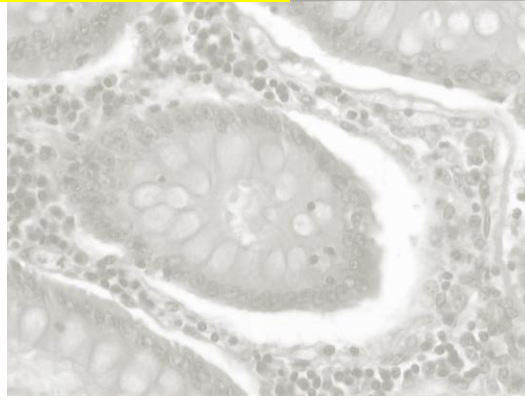
Pronostic: Grade



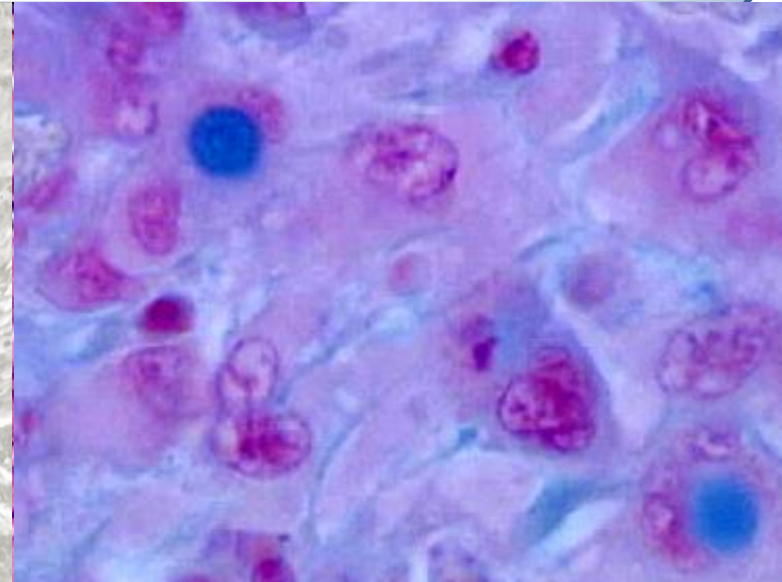
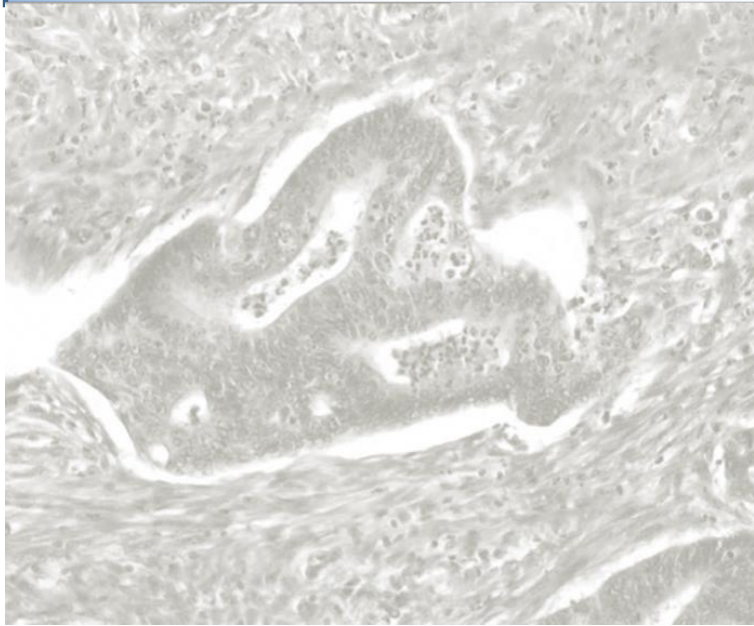
Dédifférenciation



Pronostic: Grade



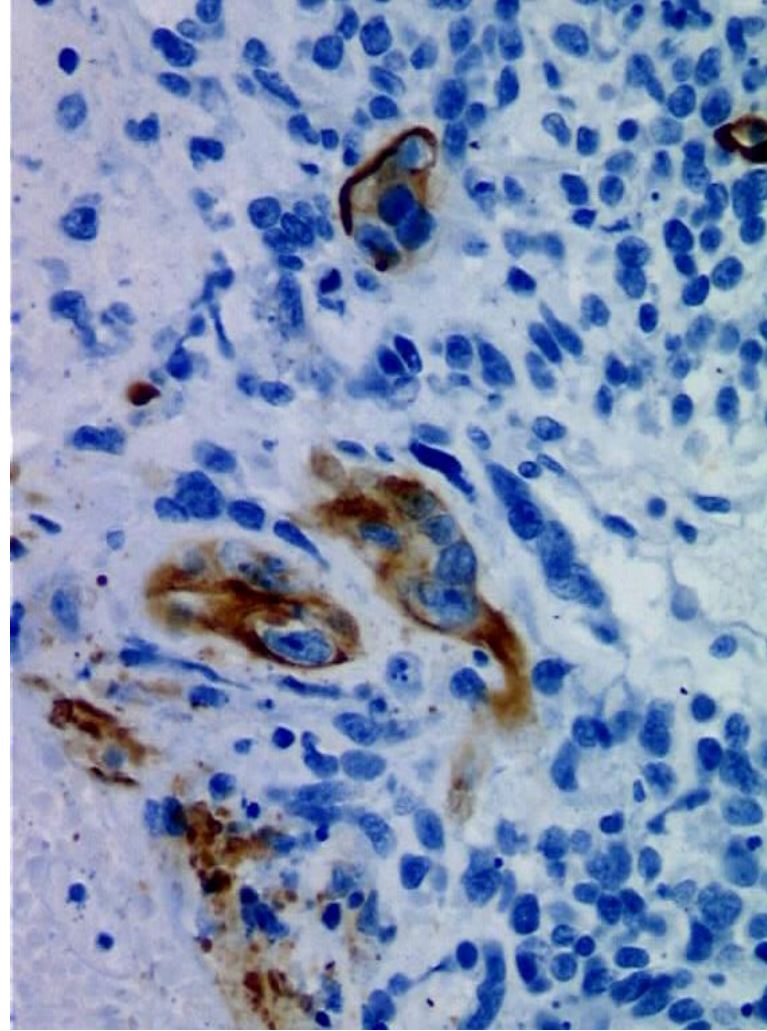
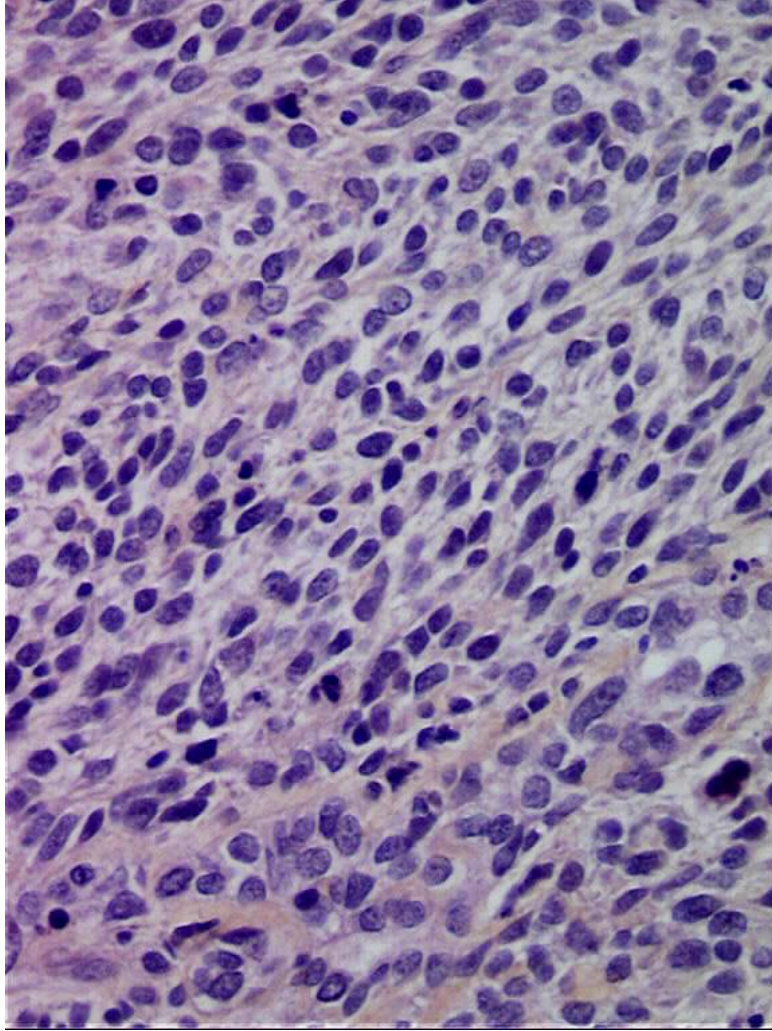
Dédifférenciation



Coloration spéciale du mucus: Bleu Alcian

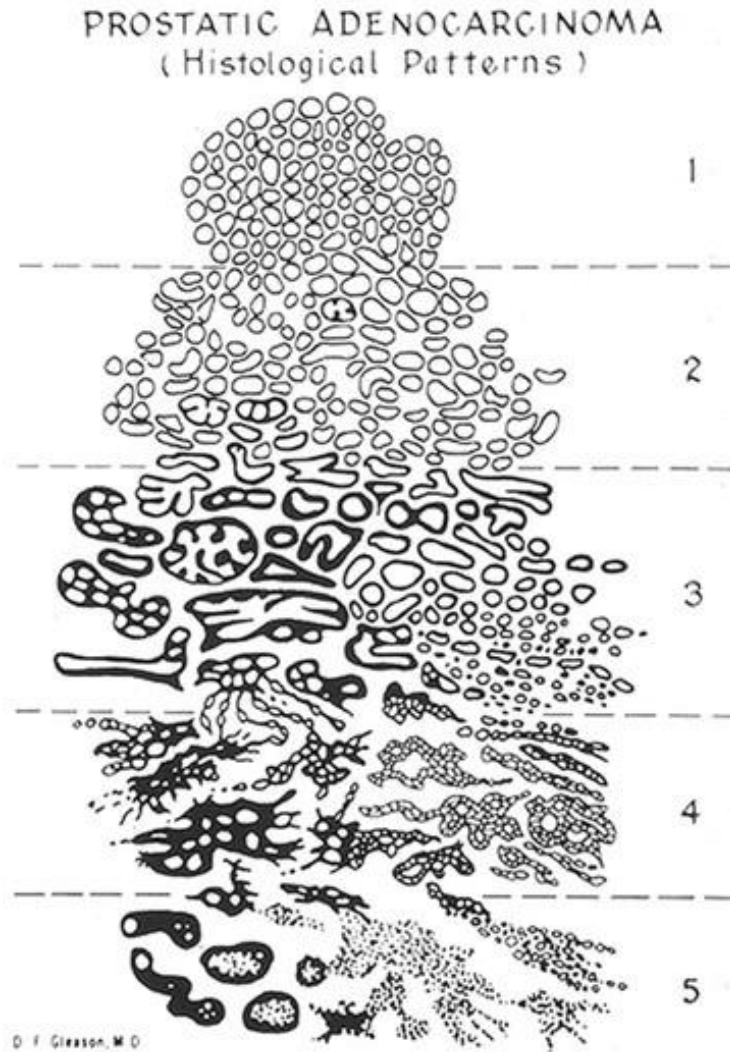


Pronostic: Grade



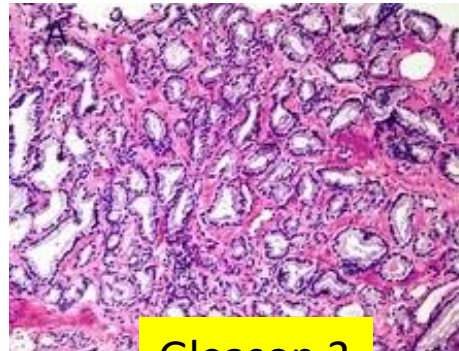
Immunohistochimie anti-cytokératines

Grades histopronostiques: scores

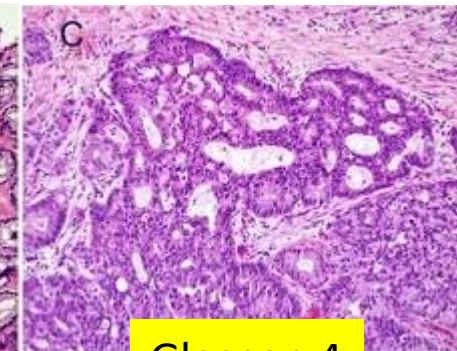


Score de Gleason

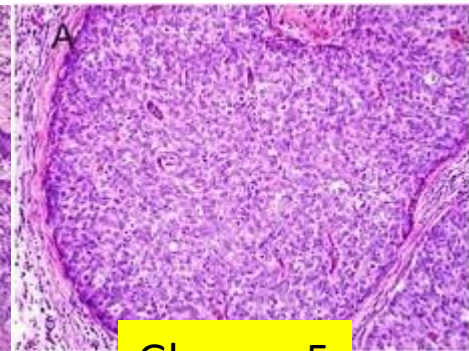
- Adénocarcinome prostatique
- Addition du grade des 2 populations tumorales les plus représentées
- Corrélié à la survie



Gleason 3

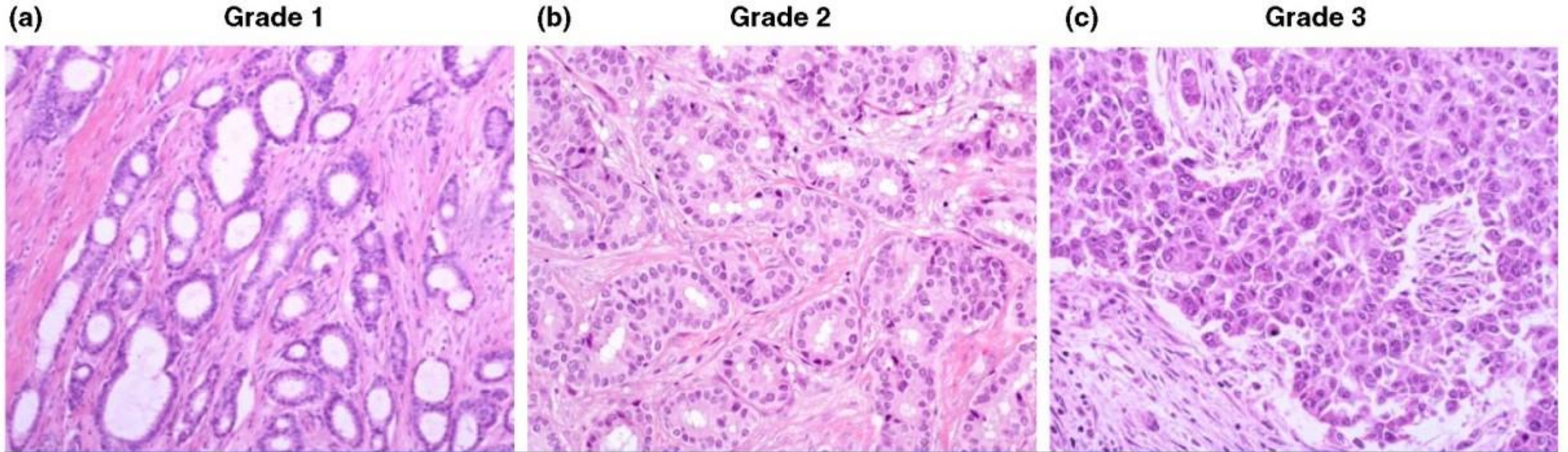


Gleason 4



Gleason 5

Grades histopronostiques: scores

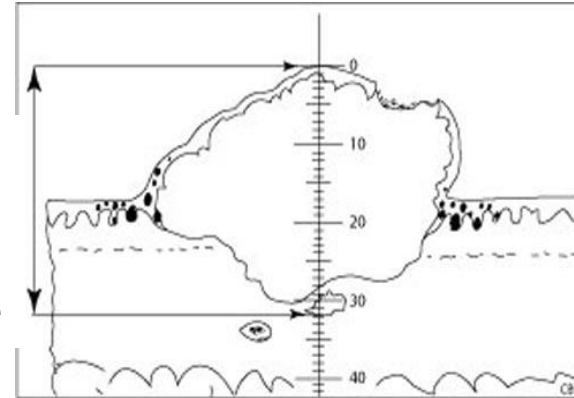


Score de Scarff Bloom Richardson pour les adénocarcinomes mammaires infiltrants

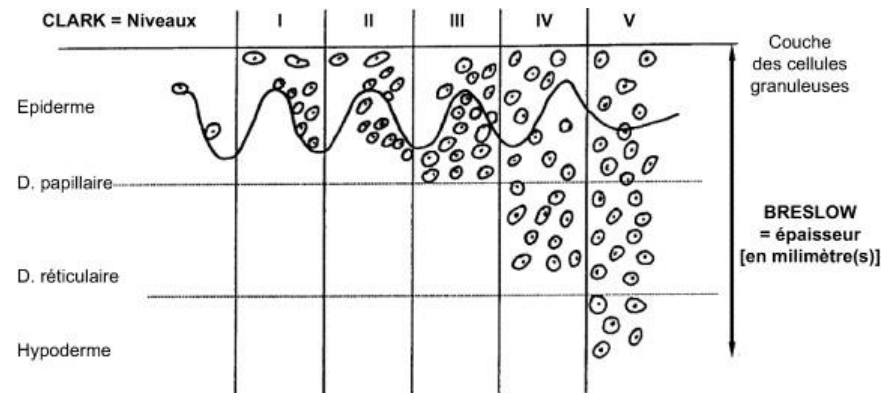
- Différenciation (formation de glandes)
- Atypies nucléaires
- Compte mitotique

Autres éléments histopronostiques: exemple du mélanome

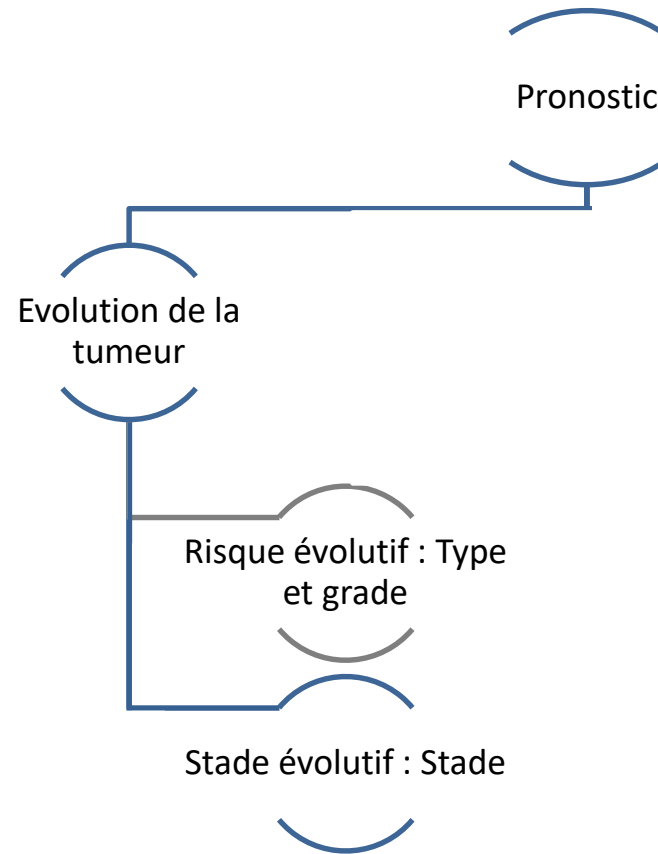
Breslow +++ : épaisseur maximale entre la couche granuleuse épidermique et la cellule tumorale la plus profonde



Niveau de Clark +

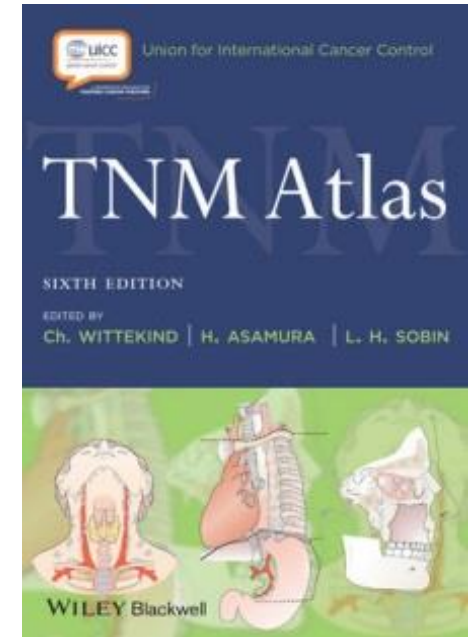


Evaluer le pronostic

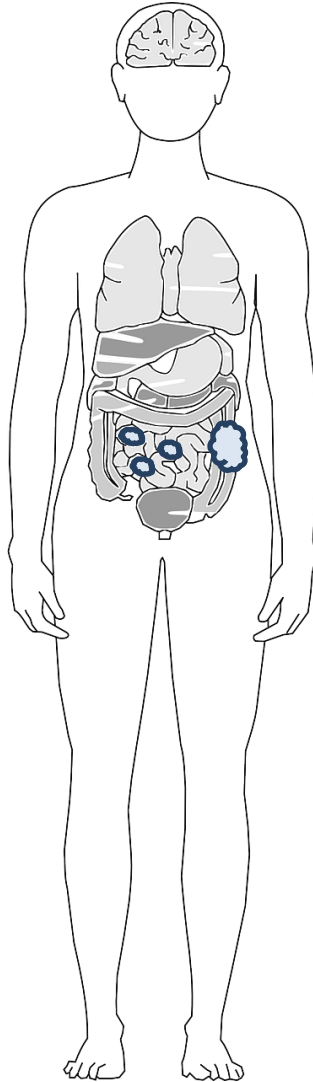


Le stade tumoral suivant le système pTNM (p : pathologie)

- **T** (tumor): tumeur primitive
 - taille de la tumeur
 - degré d'extension locale
- **N** (node): envahissement des ganglions
 - nombre
 - topographie
- **M** (metastasis): métastases à distance
 - ostéophilie : rein, sein, thyroïde, prostate, poumon



Pronostic: Stade TNM



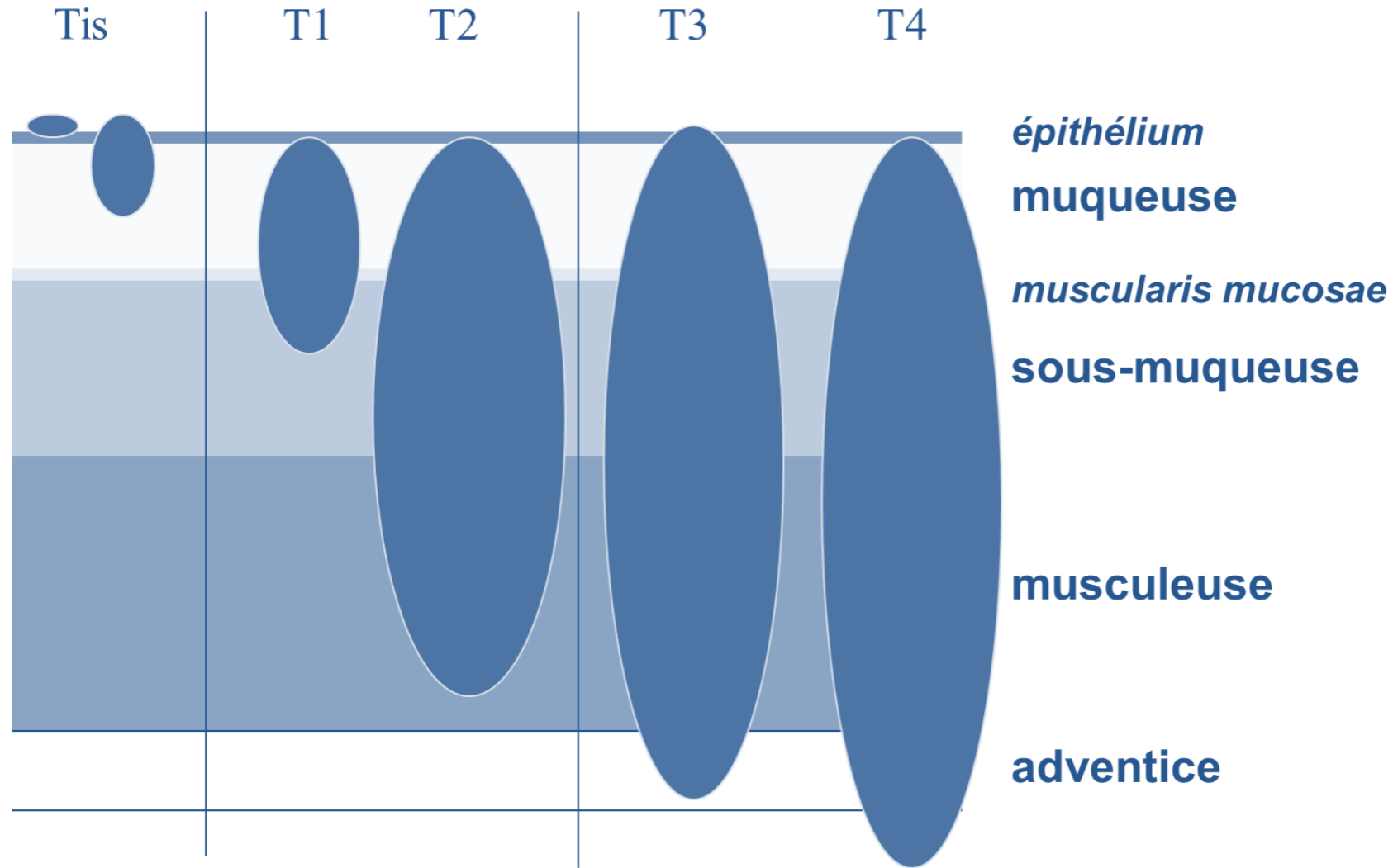
T (tumor): tumeur primitive

Selon la taille (Pancréas)

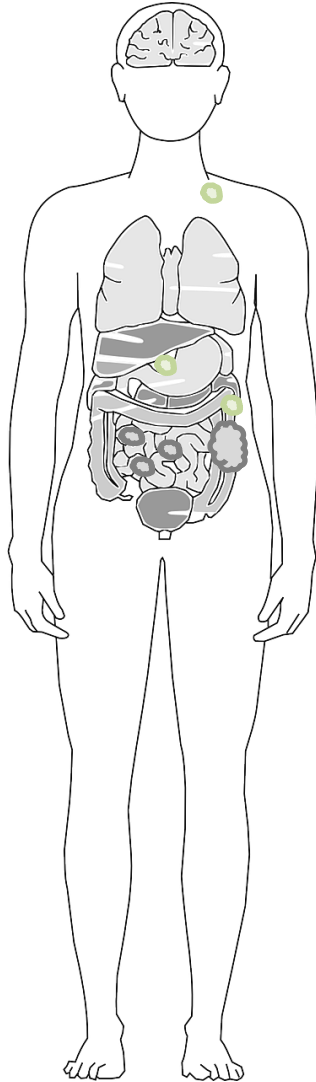
Selon l'extension locale (Colon)

Selon les deux modalités (Sein)

Pronostic : Stade TNM



Pronostic : Stade TNM



T (tumor): tumeur primitive

Selon la taille (Pancréas)

Selon l'extension locale (Colon)

Selon les deux modalités (Sein)

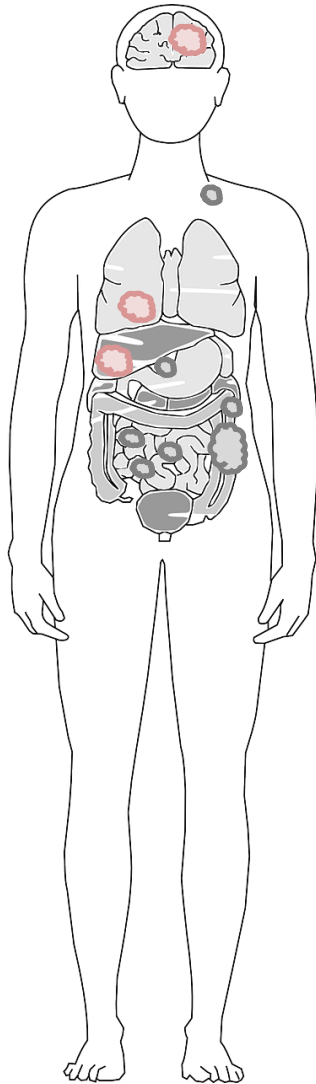
N (node): envahissement ganglionnaire

Selon le nombre (Colon)

Selon la topographie (Poumon)

Selon Statut Oui/Non (binaire)

Pronostic : Stade TNM



T (tumor): tumeur primitive

Selon la taille (Pancréas)

Selon l'extension locale (Colon)

Selon les deux modalités (Sein)

N (node): envahissement ganglionnaire

Selon le nombre (Colon)

Selon la topographie (Poumon)

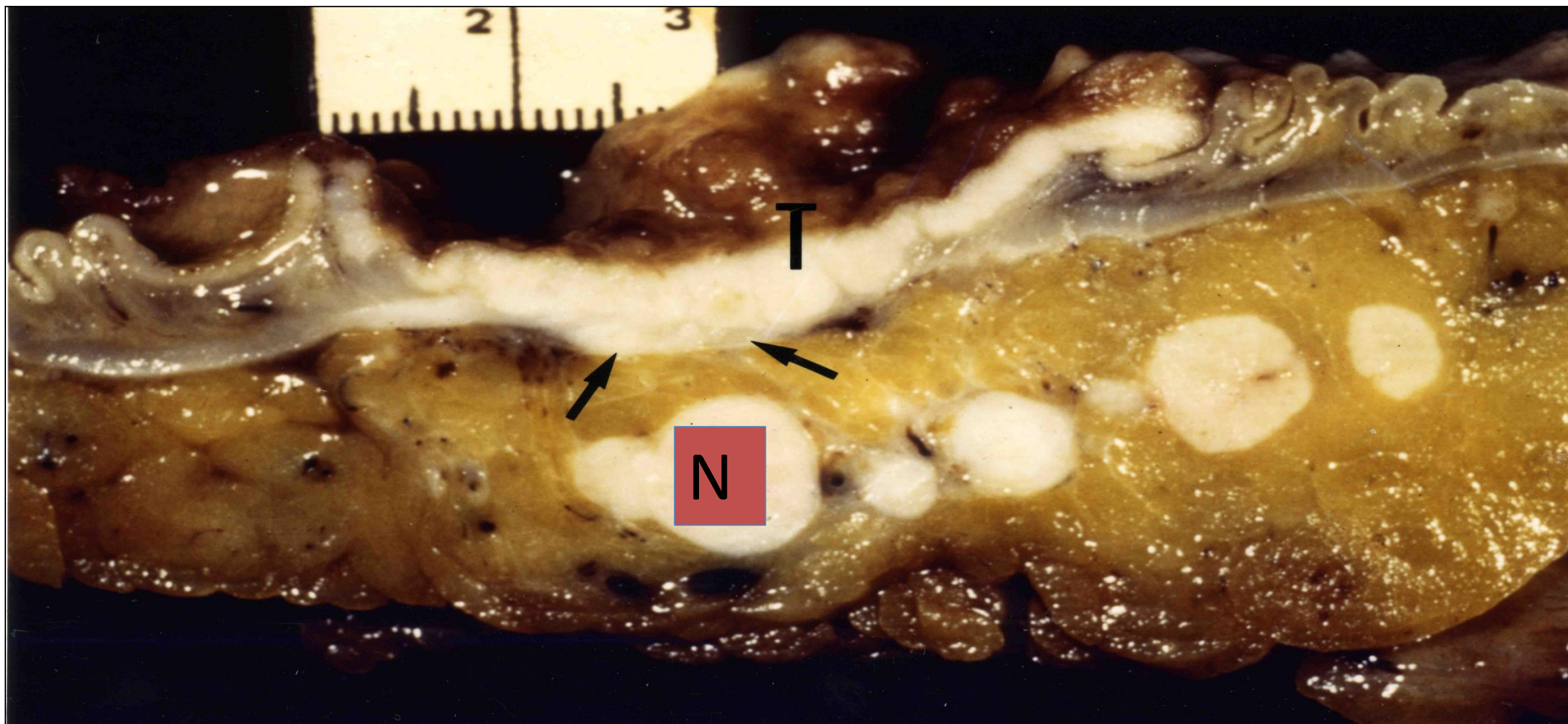
Selon statut Oui/Non (binaire)

M (metastasis): métastases à distance

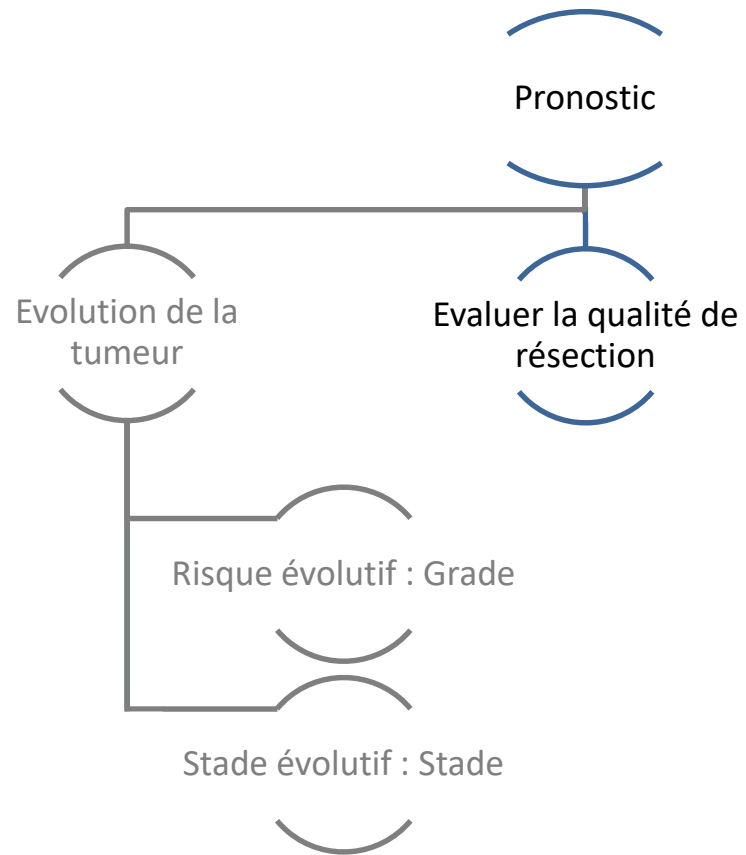
Selon la topographie

Selon statut Oui/Non (binaire)

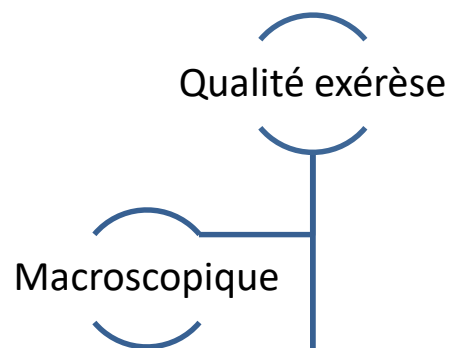




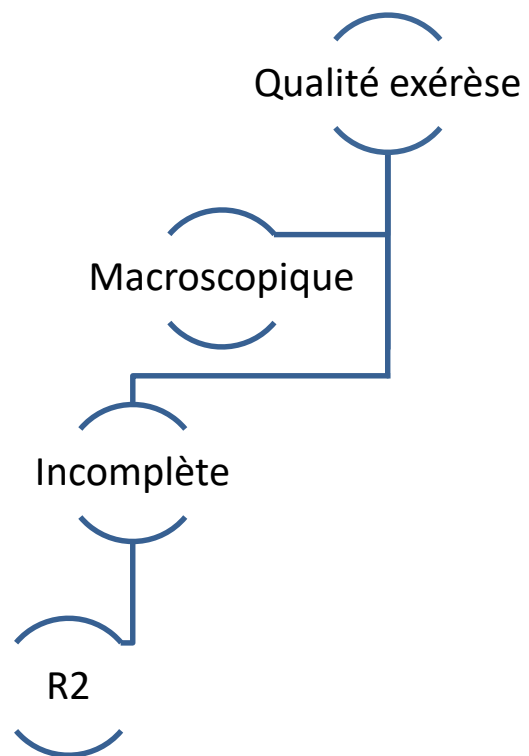
Evaluer le pronostic



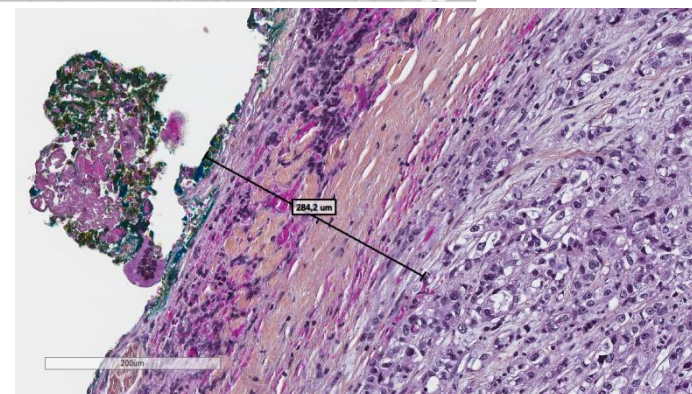
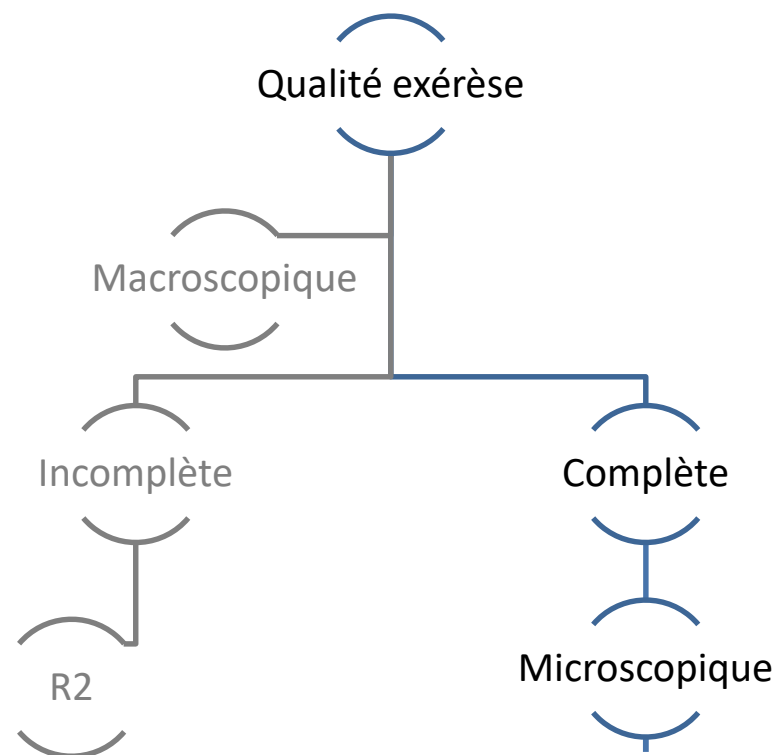
Pronostic : Qualité de résection



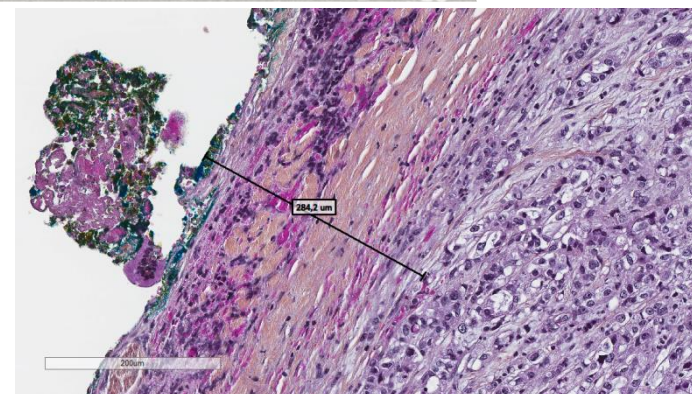
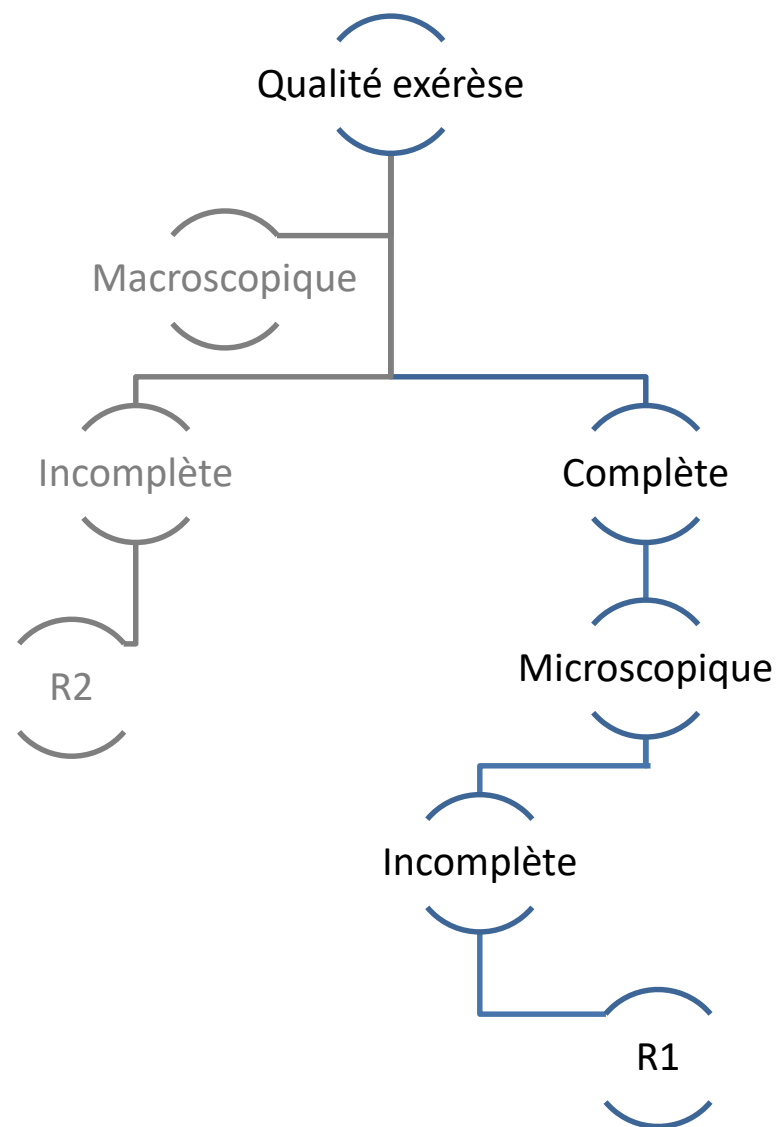
Pronostic : Qualité de résection



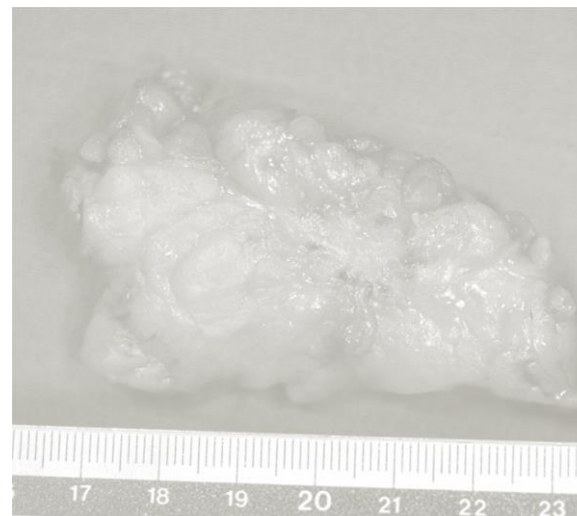
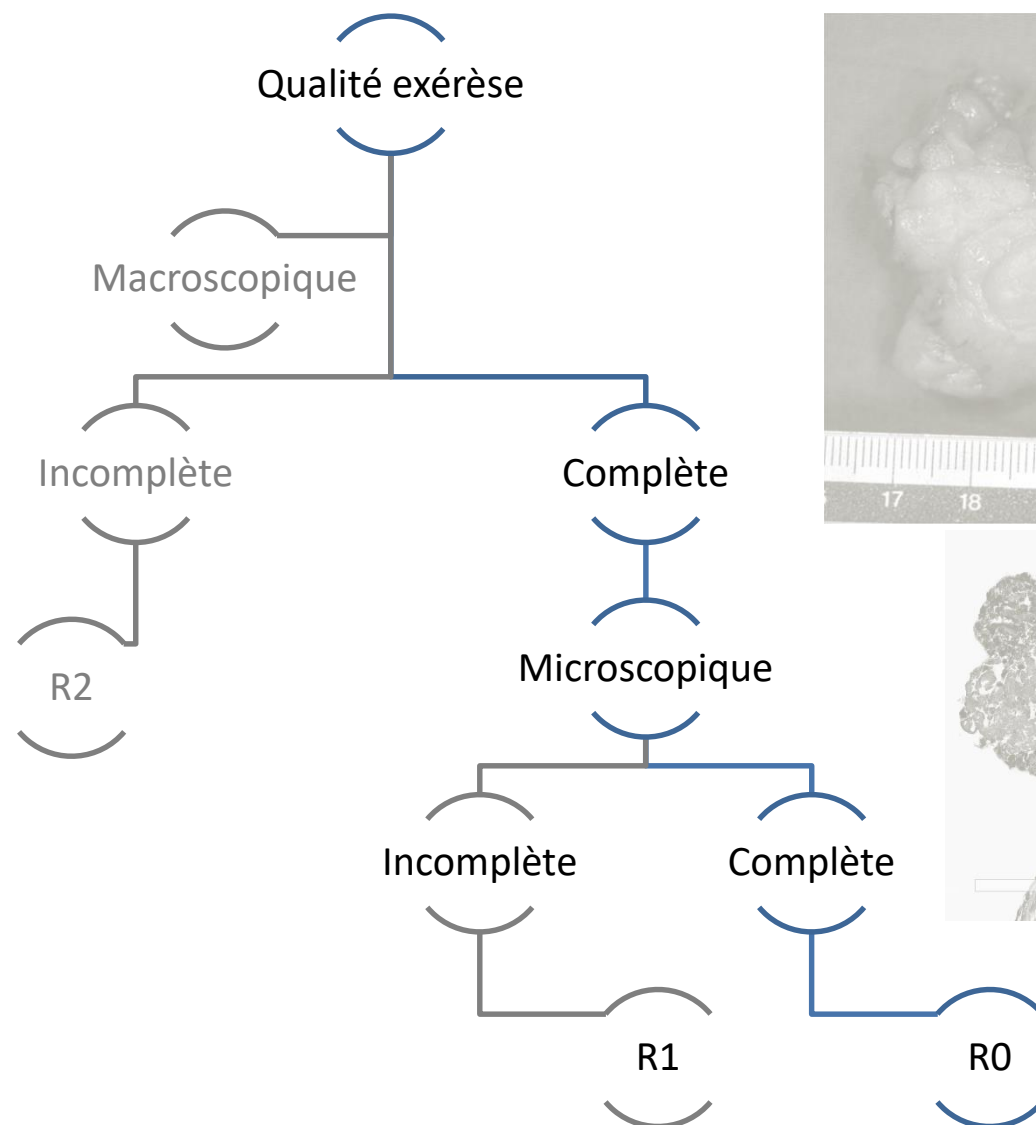
Pronostic : Qualité de résection



Pronostic : Qualité de résection



Pronostic : Qualité de résection



Rôle du pathologiste (3)

Diagnostic

Pronostic

Théranostic

Utilisation d'un test **diagnostic**, pour orienter la **thérapeutique**, selon le résultat du test

Thérapie ciblée: stratégies

- *Thérapie ciblée*: inhibition **spécifique** de la croissance de la cellule tumorale ($\neq$ *radio-chimiothérapie*: cellules tumorales et cellules saines)
- **Concept général**: une cible/une flèche/un test « compagnon »

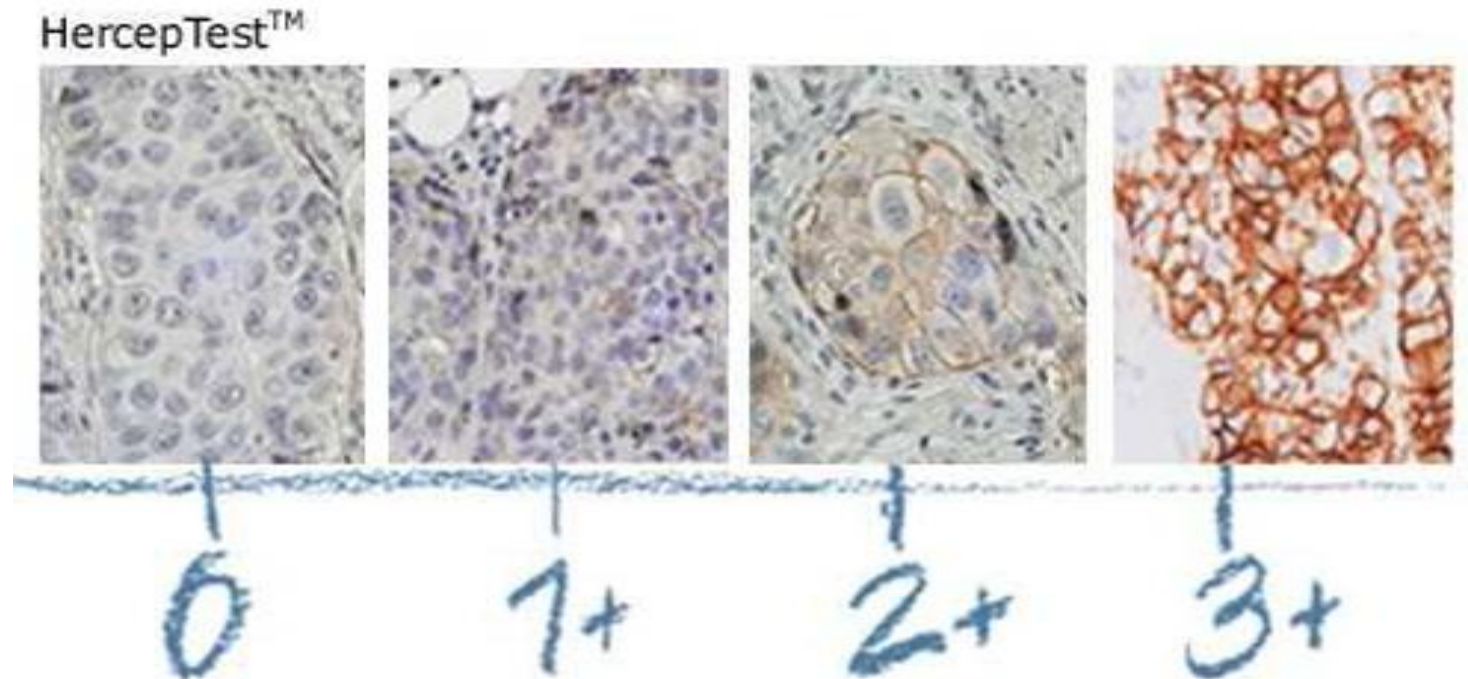
Stratégies=

- Cibler la **cellule tumorale**
- Cibler le **micro-environnement** de la cellule tumorale
- Restaurer l'**immunité anti-tumorale**

Cibler la cellule tumorale

- Exemple de l'adénocarcinome mammaire
- **Test « compagnon »** = immunohistochimie +/- HIS

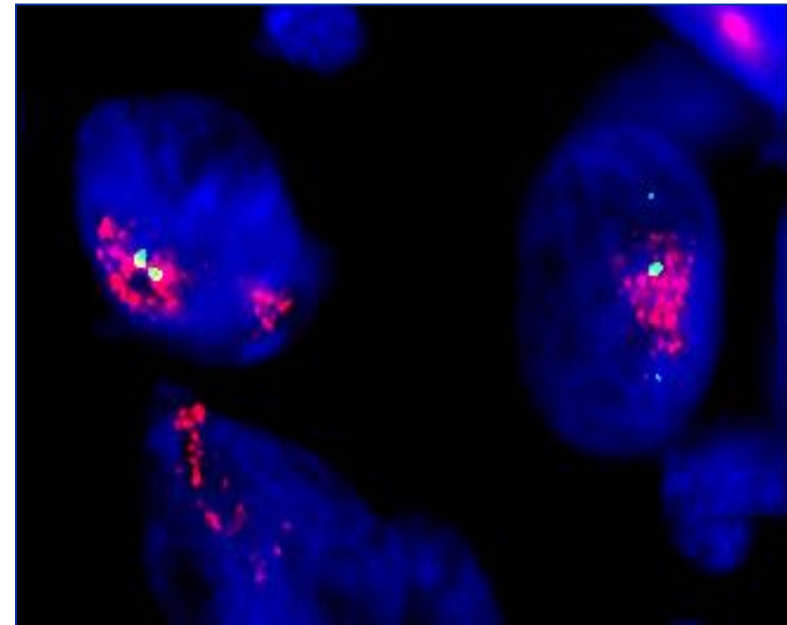
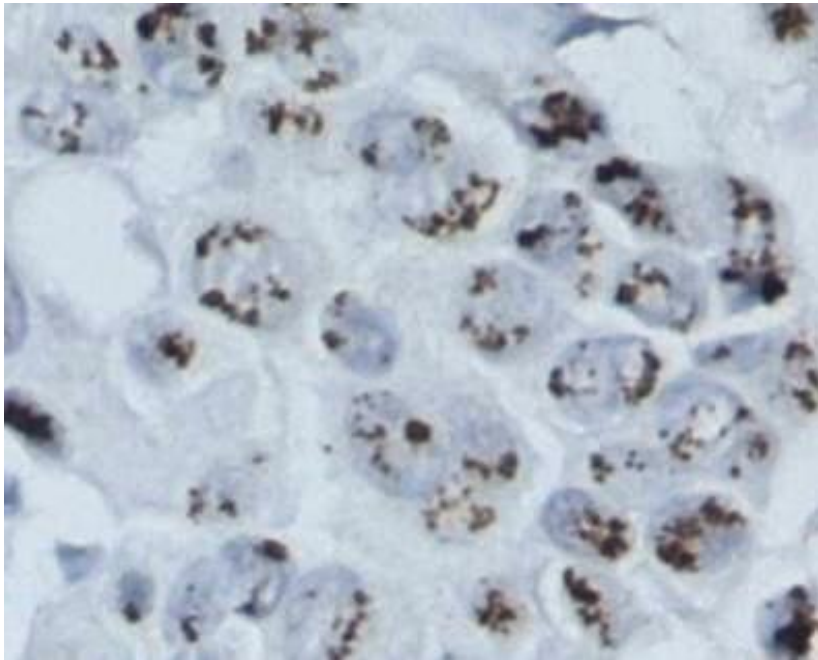
Anti-HER2 : score 3 et score 2 avec amplification par hybridation in situ



CISH

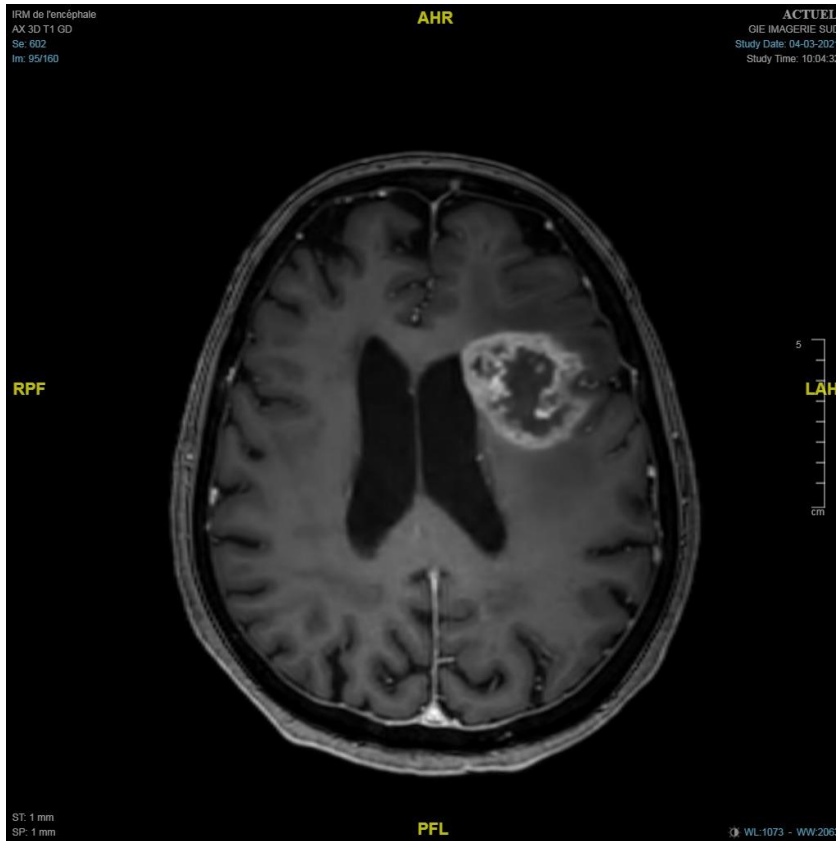
FISH

- Amplification du gène HER2 dans les cancers du sein (HIS en cas de IHC score 2+)

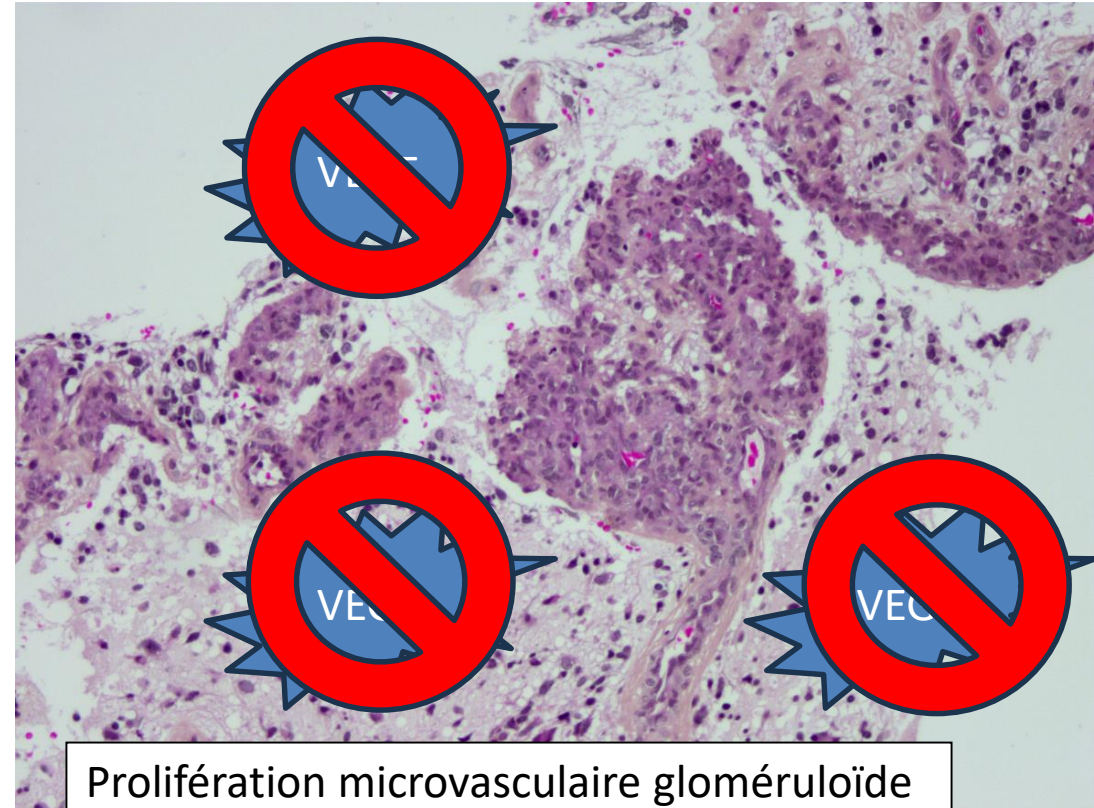


Cibler le micro-environnement de la cellule tumorale

Anti-VEGF: bévacizumab



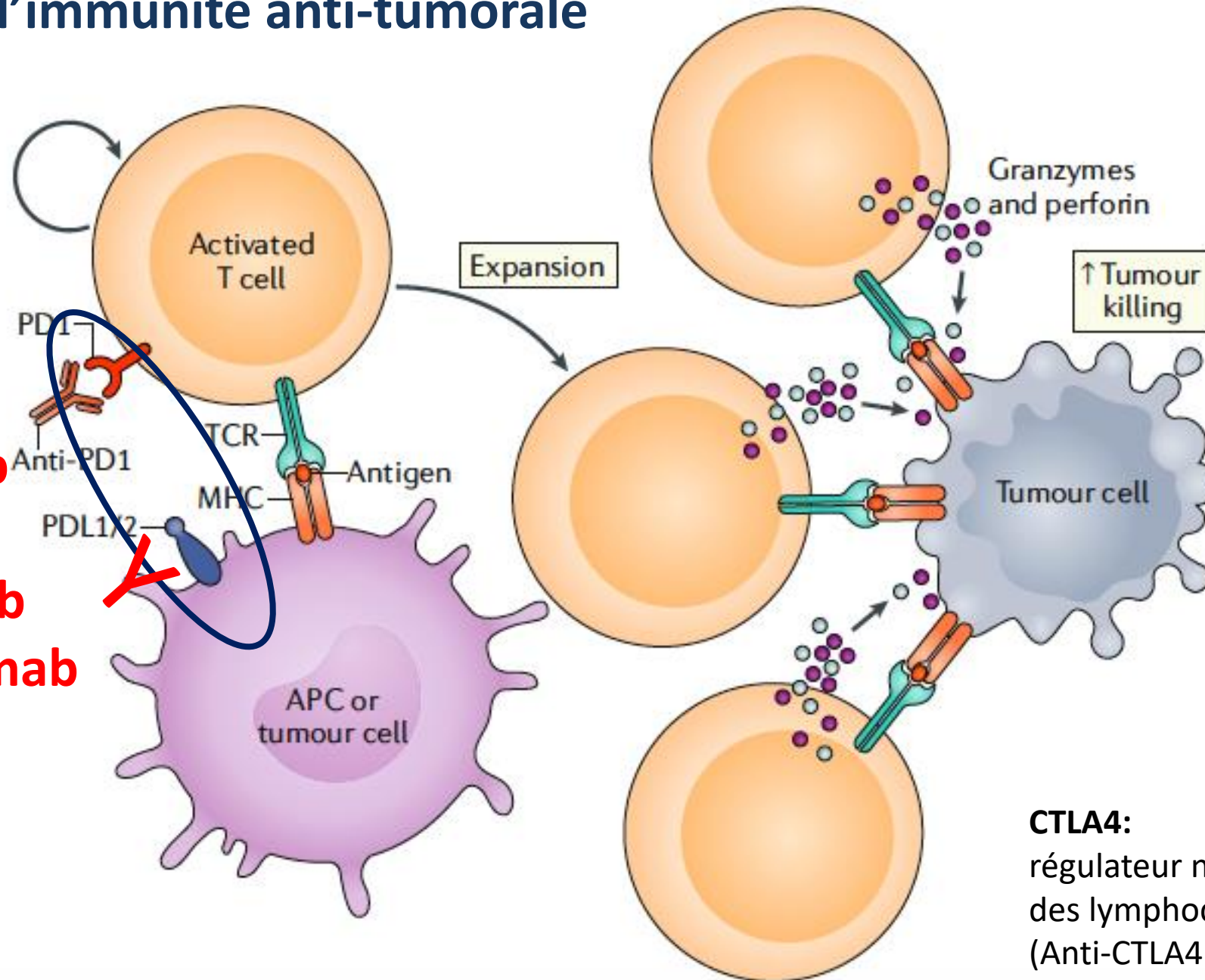
Glioblastome



Restaurer l'immunité anti-tumorale

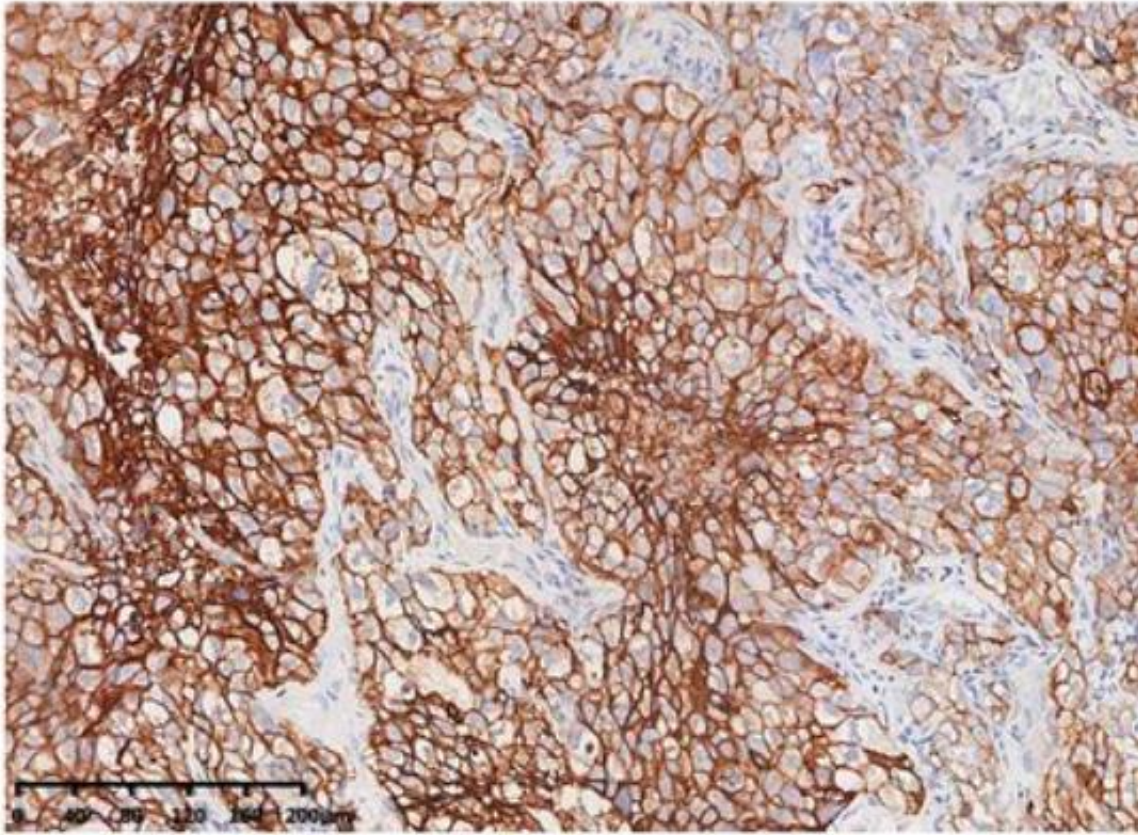
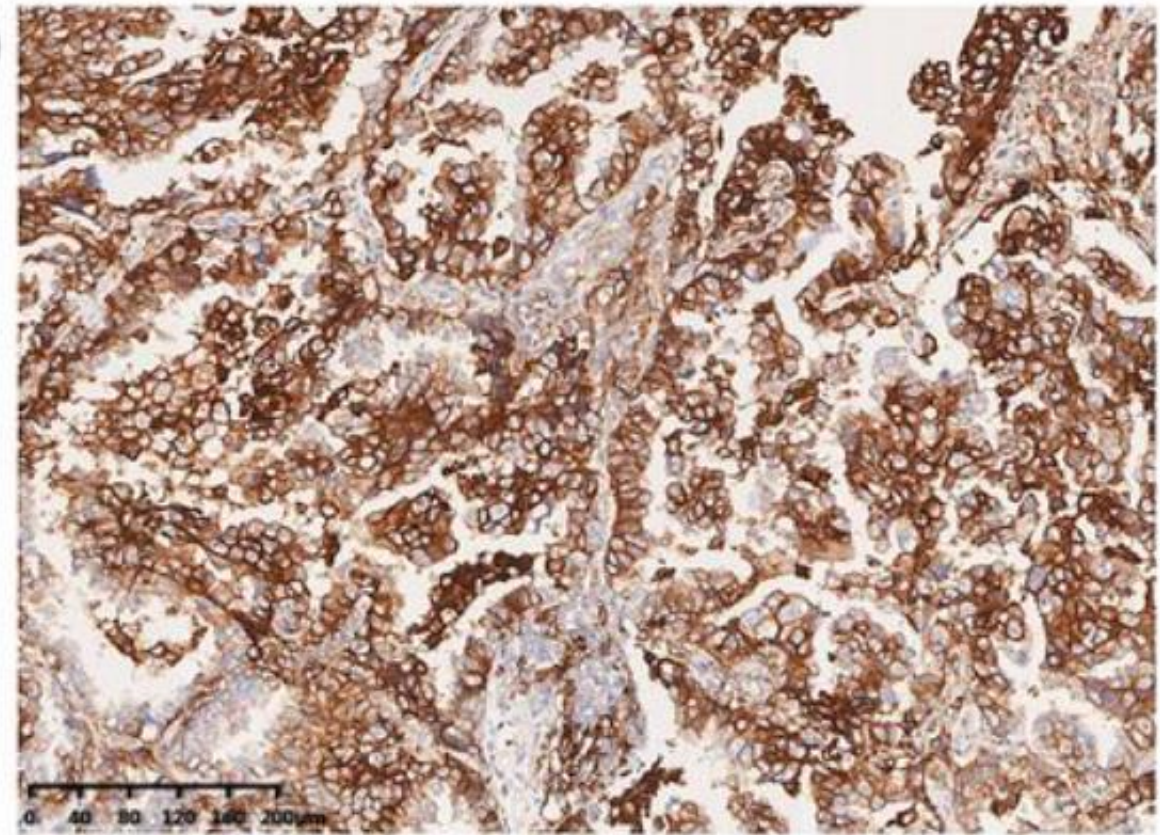
Nivolumab
Pembrolizumab

Avelumab
Durvalumab



CTLA4:

régulateur négatif de l'activation
des lymphocytes T
(Anti-CTLA4: ipililumab)

C**D**

Test « compagnon »:
Expression de PDL1 dans un carcinome épidermoïde et dans un adénocarcinome pulmonaire

Outils théranostiques

- Immunohistochimie
- Hybridation *in situ*
- Biologie moléculaire (NGS, RNAseq, pyroséquençage,...)

Immunohistochimie en théranostic

- Identifier une cible en trop grande quantité

Ex: surexpression de HER2 dans les adénocarcinomes mammaires

- Identifier les tumeurs ayant suscité une forte réaction immunitaire (tumeurs dites « chaudes »)

Ex: forte expression de PDL1 dans les adénocarcinomes broncho-pulmonaires

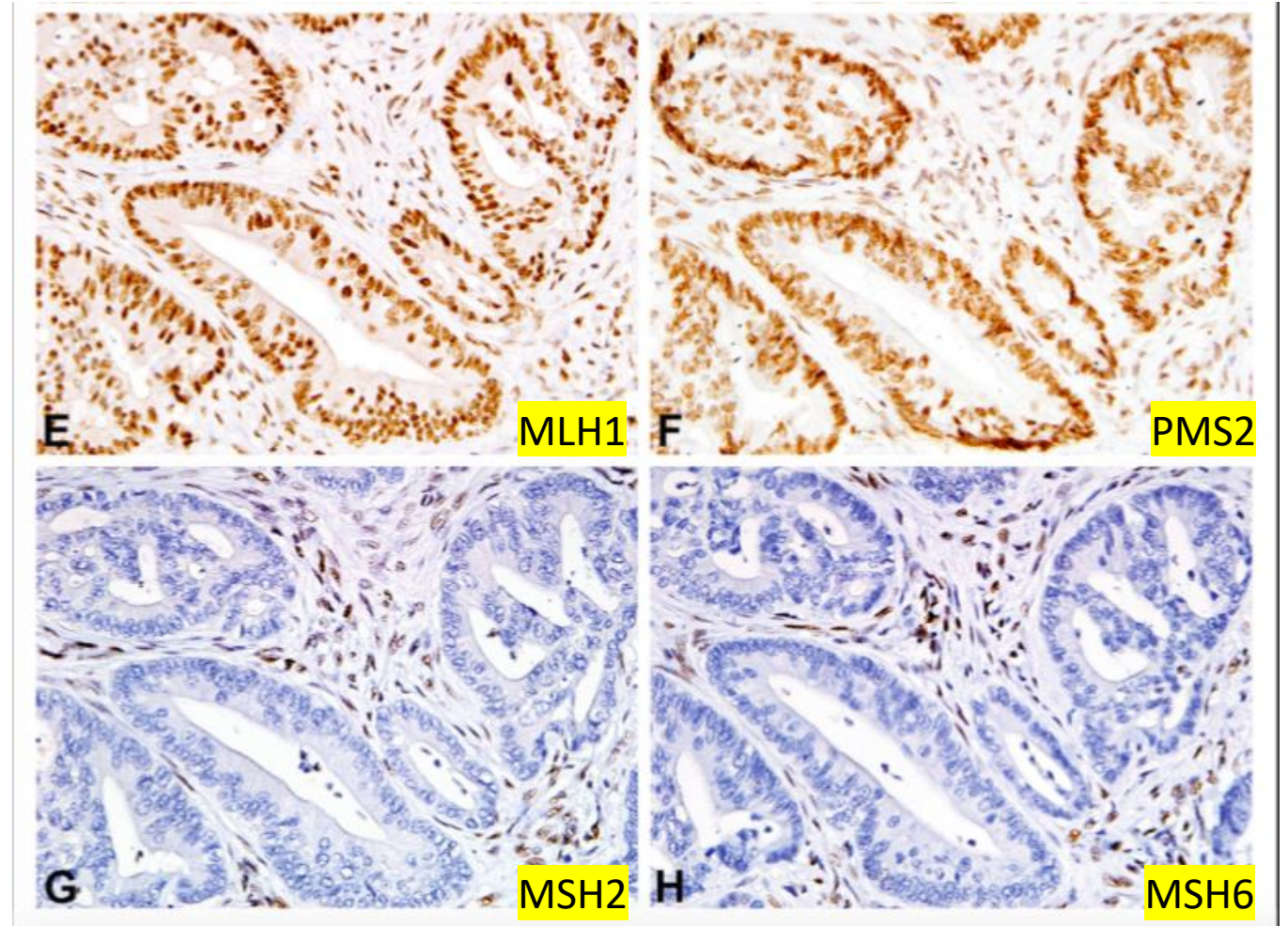
- Identifier une absence de protéine

Ex: perte d'expression des protéines de réparation de l'ADN MLH1, MSH6, MSH2 et PMS2 dans les adénocarcinomes colo-rectaux

Protéines MMR dans l'adénocarcinome colo-rectal

Recherche systématique

- 1) Visée oncogénétique (Lynch)
- 2) Visée pronostique: évolution plus favorable
- 3) Visée théranostique = bon marqueur prédictif de réponse à l'immunothérapie



NGS et théranostic

- Mutations activatrices d'EGFR dans les **adénocarcinomes broncho-pulmonaires**= sensible aux anti-EGFR
- Mutations de résistance primaire aux anti-EGFR dans les **adénocarcinomes colo-rectaux (KRAS)**

Epigénétique et théranostic

Ex du glioblastome

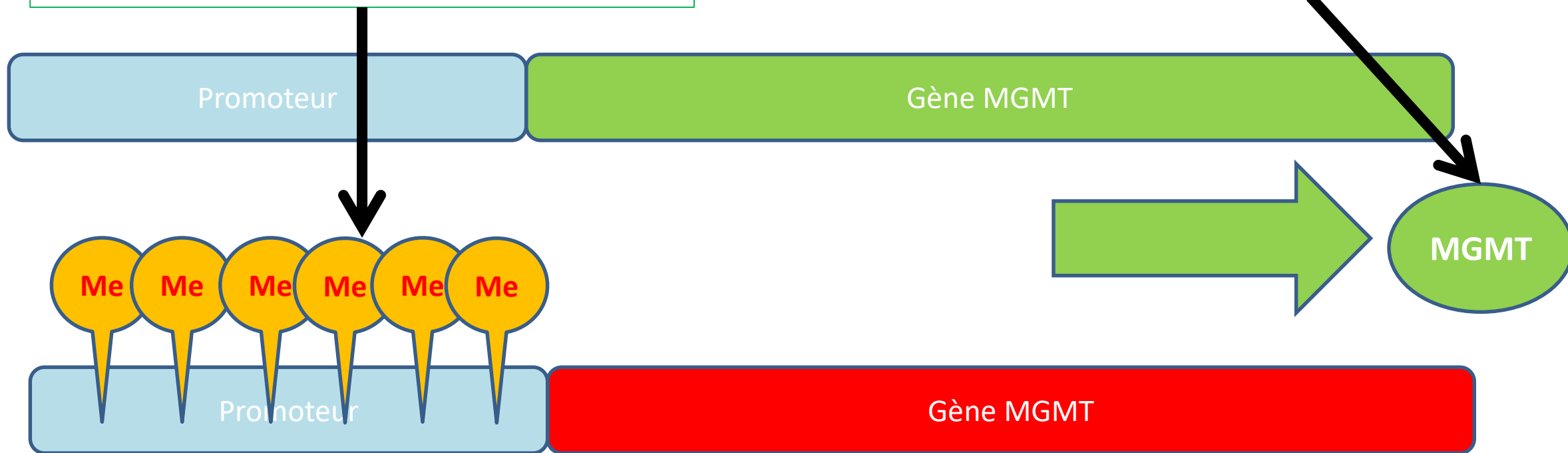
- TMZ (témozolomide): cytotoxique alkylant
- Lésion de l'ADN: O6-méthylguanine
- Cette lésion peut être **réparée** par une enzyme: la **MGMT** (O6-méthylguanine-ADN-transférase)
- L'expression de cette enzyme dépend du **statut de méthylation de son promoteur** (méthylation du promoteur= absence de transcription du gène)

PROMOTEUR MÉTHYLÉ=ABSENCE D'ENZYME= SENSIBILITÉ AU TMZ

PROMOTEUR NON-MÉTHYLÉ= ENZYME PRÉSENT= RÉSISTANCE AU TMZ

Biologie moléculaire=
Méthylation du promoteur

Immunohistochimie



Evaluation de l'efficacité thérapeutique

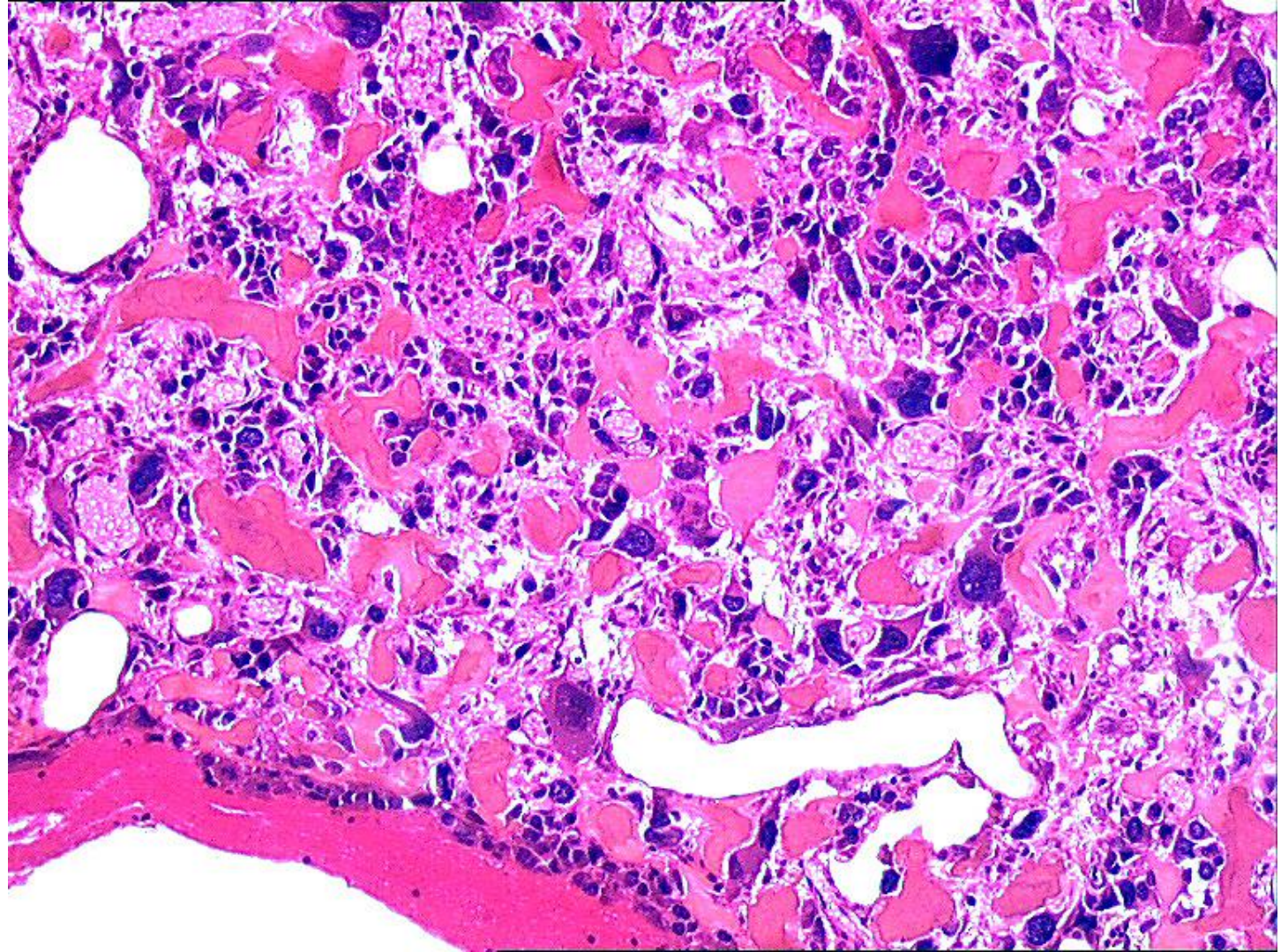
Exemple: Protocole de Huvos et Rosen sur les ostéosarcomes traités

Quantité de nécrose / zone tumorale « vivace »

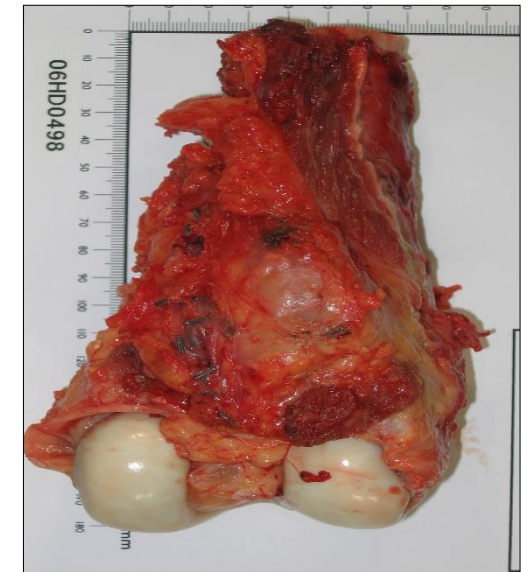
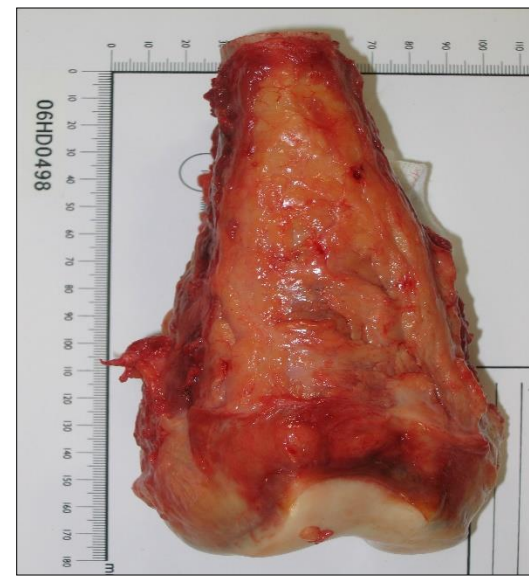
- Adolescent de 15 ans
- Douleurs genou
- Radiographie simple
- Diagnostic : microbiopsie



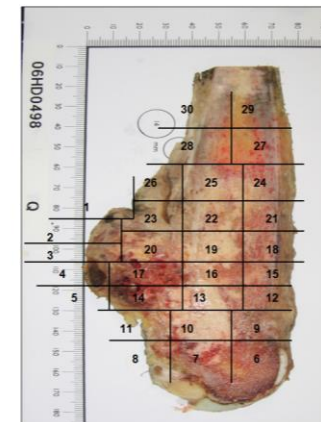
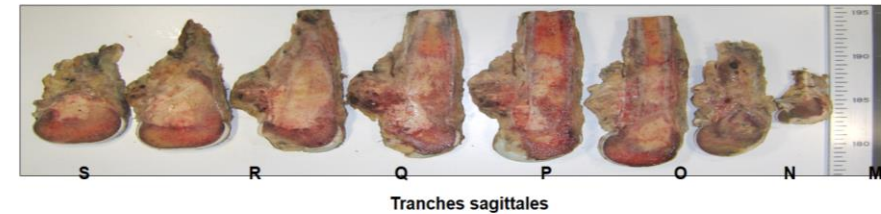
- Diagnostic histologique
= ostéosarcome
- Mise en place du TTT:
= chimiothérapie néo-
adjuvante
- Puis résection



Evaluation histologique de la réponse thérapeutique



06H0498

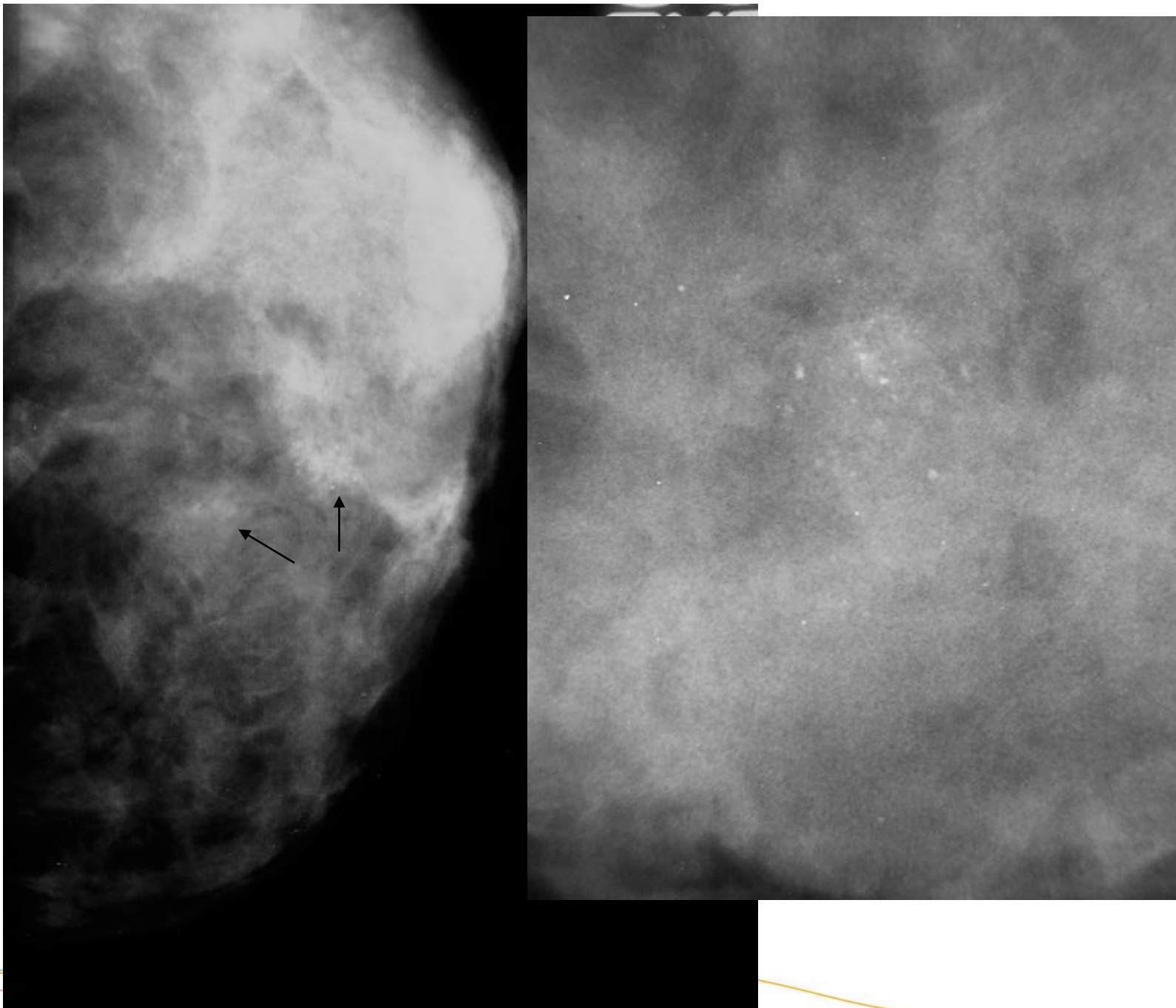


Si $> 10\%$ de cellules tumorales
vivaces
= changement de chimiothérapie

Rôle du pathologiste (4): dépistage et prévention

- Détection des tumeurs **avec prédispositions familiales** (syndrome de Lynch (étude des protéines du système MMR par immunohistochimie à la recherche d'un déficit, mutation BRCA etc...) : orientation vers une consultation d'oncogénétique
- Identifier les **lésions «précancéreuses»**:
 - Col : Frottis
 - Sein : macro et microbiopsies; lésions infracliniques détectées par mammographie
 - Colon : biopsie lésion par coloscopie si test FIT+
 - Prostate: microbiopsie prostatique après taux élevé de PSA (utilisation de biomarqueurs sériques)

- Patiente de 55 ans
- mammographie de dépistage
- Pas de nodule mammaire palpable

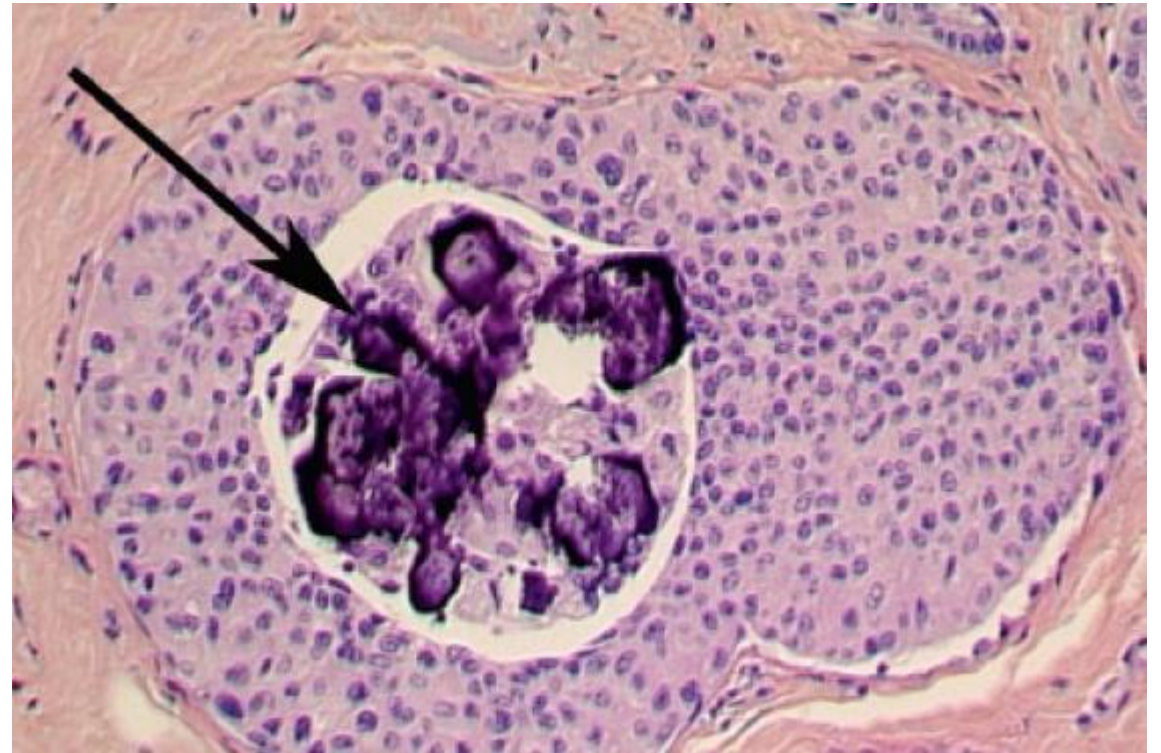


Rôle du pathologiste dans le dépistage et diagnostic

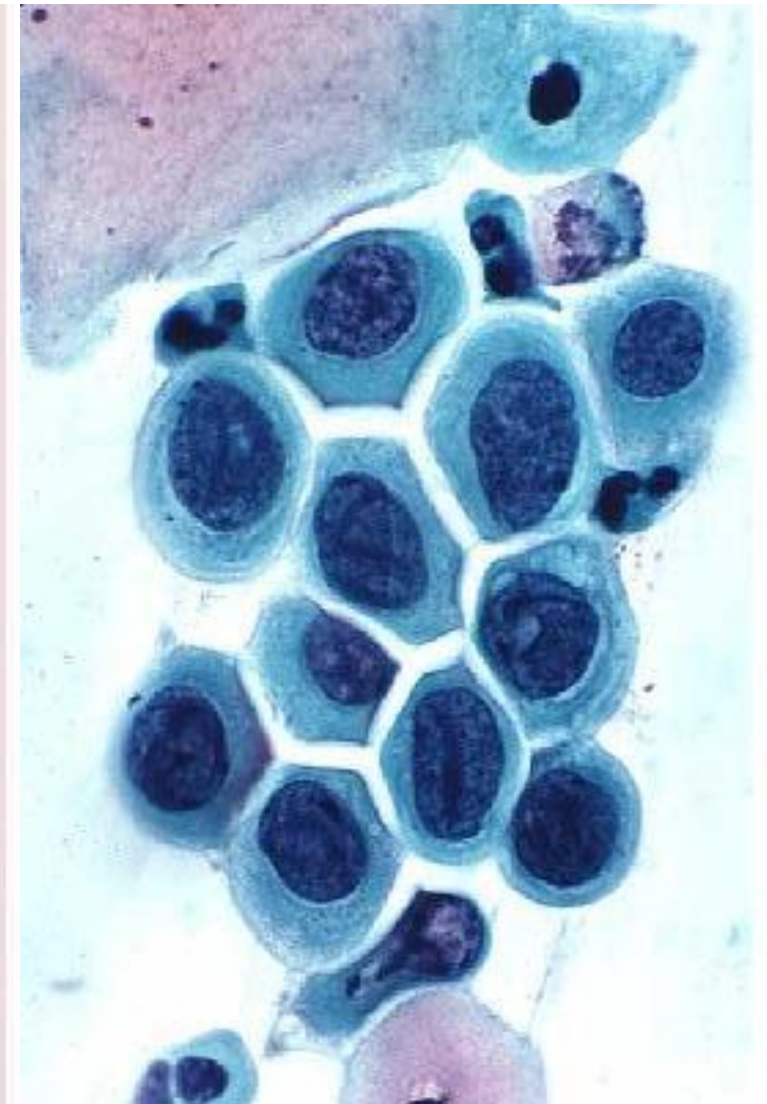
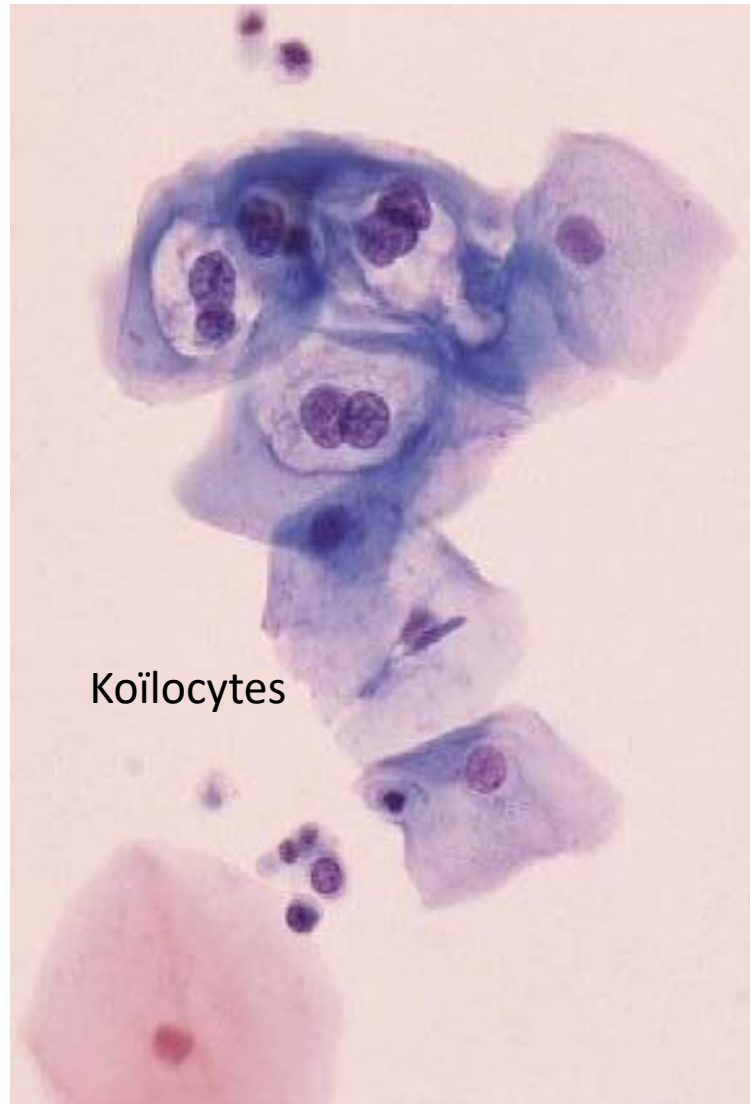
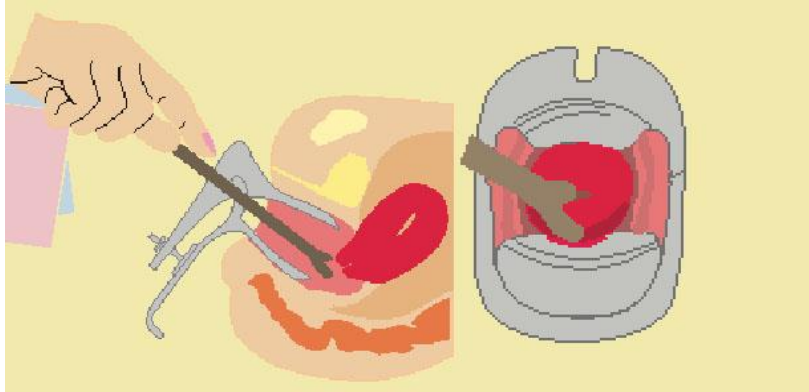
- Macrobiopsie



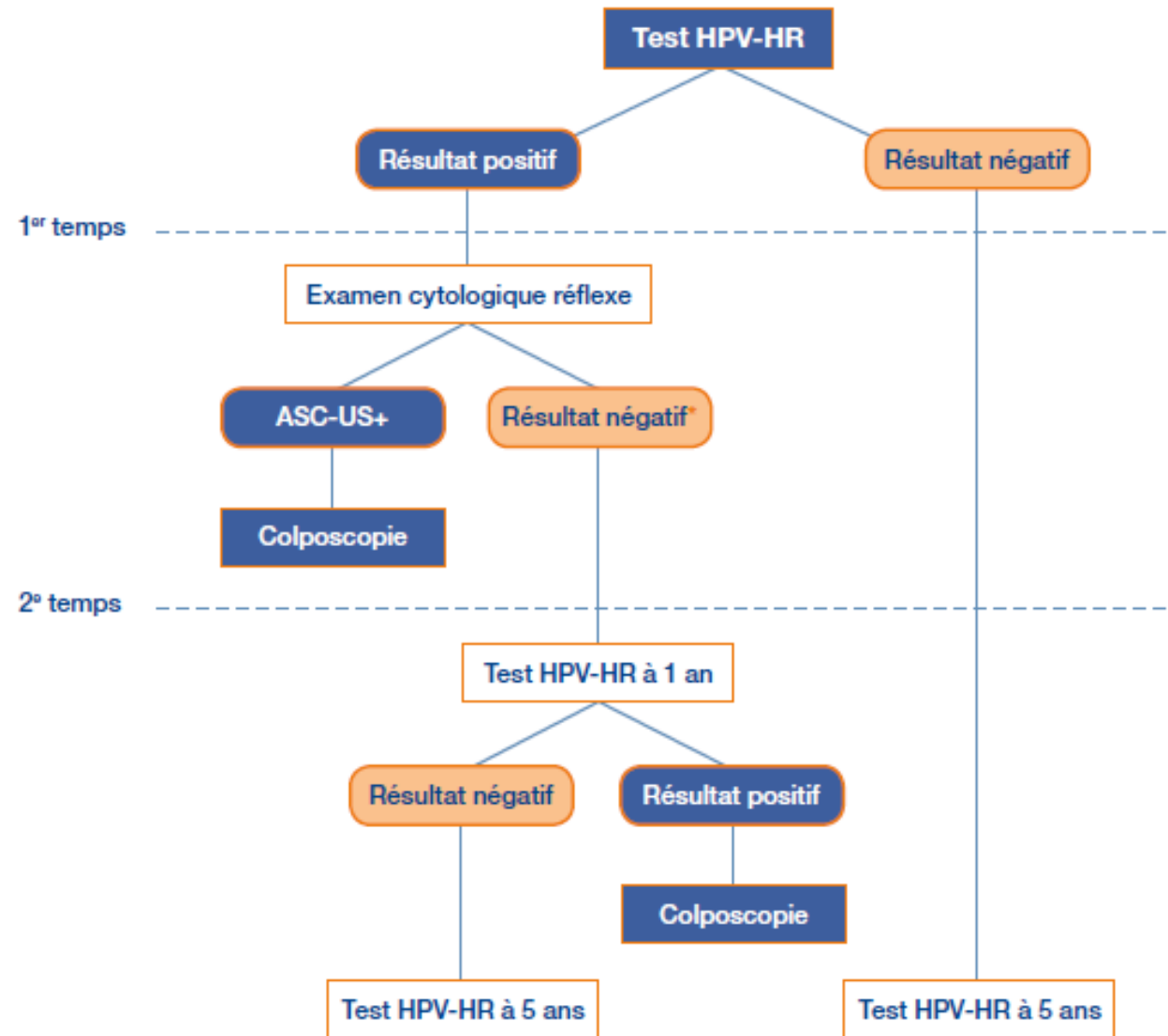
- Carcinome *in situ*



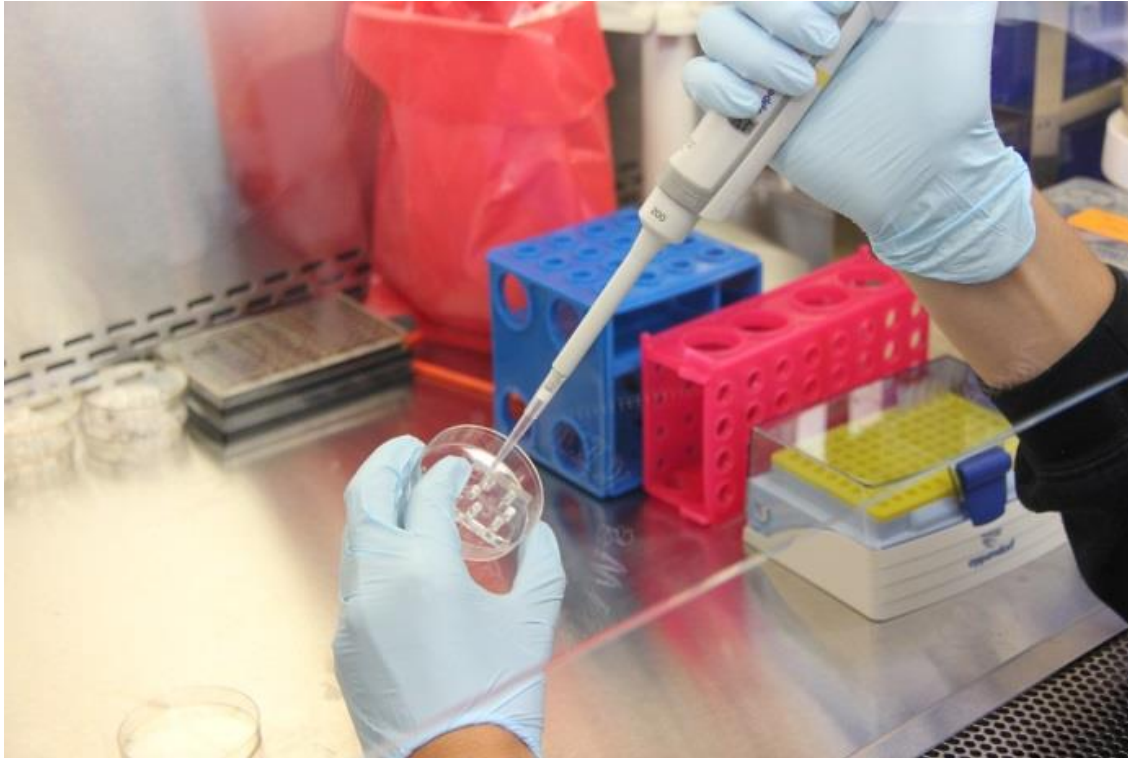
Dépistage du cancer du col utérin



Algorithme de triage des femmes âgées de 30 à 65 ans auxquelles un test HPV
a été proposé en dépistage primaire du CCU



Rôle du pathologiste (5)



Biologie des tumeurs

- aide à la recherche translationnelle
- fournit aux chercheurs des prélèvements tumoraux (Centre de ressources biologiques/Tumorothèque)
- sélectionne le prélèvement, s'assure de sa qualité et de sa représentativité

Rôle du pathologiste : le compte-rendu

ADENOCARCINOME INFILTRANT

Topographie : quadrant supéro-externe du sein droit

Type histologique : canalaire

Taille de la tumeur : 1,5 cm

Grade de Scarff-Bloom et Richardson : 1

(différenciation : 2 , pléomorphisme nucléaire : 1, mitoses : 1)

Carcinome in situ associé : non

Embols vasculaires francs: non

Envahissement cutané et/ou du mamelon : non

Qualité des limites d'exérèse : in sano

Stade ganglionnaire (sentinelle ou curage)

Nombre de ganglions examinés : 1

Nombre de ganglions envahis : 0

Effraction capsulaire : non

Techniques immuno-histochimiques

Récepteurs hormonaux : RE +, RP +

Expression de la protéine HER2-neu : Score 0

Stade pTNM : pT1N0



Rôle du pathologiste : le compte-rendu

ADENOCARCINOME INFILTRANT

Topographie : quadrant supéro-externe du sein droit

Type histologique : canalaire

Taille de la tumeur : 1,5 cm

Grade de Scarff-Bloom et Richardson : 1

(différenciation : 2 , pléomorphisme nucléaire : 1, mitoses : 1)

Carcinome in situ associé : non

Embols vasculaires francs: non

Envahissement cutané et/ou du mamelon : non

Qualité des limites d'exérèse : in sano

Stade ganglionnaire (sentinelle ou curage)

Nombre de ganglions examinés : 1

Nombre de ganglions envahis : 0

Effraction capsulaire : non

Techniques immuno-histochimiques

Récepteurs hormonaux : RE +, RP +

Expression de la protéine HER2-neu : Score 0

Stade pTNM : pT1N0



Rôle du pathologiste : le compte-rendu

ADENOCARCINOME INFILTRANT

Topographie : quadrant supéro-externe du sein droit

Type histologique : canalaire

Taille de la tumeur : 1,5 cm

Grade de Scarff-Bloom et Richardson : 1

(différenciation : 2 , pléomorphisme nucléaire : 1, mitoses : 1)

Carcinome in situ associé : non

Embols vasculaires francs: non

Envahissement cutané et/ou du mamelon : non

Qualité des limites d' exérèse : in sano

Stade ganglionnaire (sentinelle ou curage)

Nombre de ganglions examinés : 1

Nombre de ganglions envahis : 0

Effraction capsulaire : non

Techniques immuno-histochimiques

Récepteurs hormonaux : RE +, RP +

Expression de la protéine HER2-neu : Score 0

Stade pTNM : pT1N0

Pronostic
Grade

Rôle du pathologiste : le compte-rendu

ADENOCARCINOME INFILTRANT

Topographie : quadrant supéro-externe du sein droit

Type histologique : canalaire

Taille de la tumeur : 1,5 cm

Grade de Scarff-Bloom et Richardson : 1

(différenciation : 2 , pléomorphisme nucléaire : 1, mitoses : 1)

Carcinome in situ associé : non

Embols vasculaires francs : non

Envahissement cutané et/ou du mamelon : non

Qualité des limites d'exérèse : in sano

Stade ganglionnaire (sentinelle ou curage)

Nombre de ganglions examinés : 1

Nombre de ganglions envahis : 0

Effraction capsulaire : non

Techniques immuno-histochimiques

Récepteurs hormonaux : RE +, RP +

Expression de la protéine HER2-neu : Score 0

Stade pTNM : pT1N0

Pronostic
Stade

Rôle du pathologiste : le compte-rendu

ADENOCARCINOME INFILTRANT

Topographie : quadrant supéro-externe du sein droit

Type histologique : canalaire

Taille de la tumeur : 1,5 cm

Grade de Scarff-Bloom et Richardson : 1

(différenciation : 2 , pléomorphisme nucléaire : 1, mitoses : 1)

Carcinome in situ associé : non

Embols vasculaires francs: non

Envahissement cutané et/ou du mamelon : non

Qualité des limites d'exérèse : in sano

Stade ganglionnaire (sentinelle ou curage)

Nombre de ganglions examinés : 1

Nombre de ganglions envahis : 0

Effraction capsulaire : non

Techniques immuno-histochimiques

Récepteurs hormonaux : RE +, RP +

Expression de la protéine HER2-neu : Score 0

Stade pTNM : pT1N0

Pronostic
Autre

Rôle du pathologiste : le compte-rendu

ADENOCARCINOME INFILTRANT

Topographie : quadrant supéro-externe du sein droit

Type histologique : canalaire

Taille de la tumeur : 1,5 cm

Grade de Scarff-Bloom et Richardson : 1

(différenciation : 2 , pléomorphisme nucléaire : 1, mitoses : 1)

Carcinome in situ associé : non

Embols vasculaires francs: non

Envahissement cutané et/ou du mamelon : non

Qualité des limites d' exérèse : in sano

Stade ganglionnaire (sentinelle ou curage)

Nombre de ganglions examinés : 1

Nombre de ganglions envahis : 0

Effraction capsulaire : non

Techniques immuno-histochimiques

Récepteurs hormonaux : RE +, RP +

Expression de la protéine HER2-neu : Score 0

Stade pTNM : pT1N0

Pronostic
Exérèse

Rôle du pathologiste : le compte-rendu

ADENOCARCINOME INFILTRANT

Topographie : quadrant supéro-externe du sein droit

Type histologique : canalaire

Taille de la tumeur : 1,5 cm

Grade de Scarff-Bloom et Richardson : 1

(différenciation : 2 , pléomorphisme nucléaire : 1, mitoses : 1)

Carcinome in situ associé : non

Embols vasculaires francs: non

Envahissement cutané et/ou du mamelon : non

Qualité des limites d'exérèse : in sano

Stade ganglionnaire (sentinelle ou curage)

Nombre de ganglions examinés : 1

Nombre de ganglions envahis : 0

Effraction capsulaire : non

Techniques immuno-histochimiques

Récepteurs hormonaux : RE +, RP +

Expression de la protéine HER2-neu : Score 0

Stade pTNM : pT1N0



Rôle du pathologiste : le compte-rendu

ADENOCARCINOME INFILTRANT

Topographie : quadrant supéro-externe du sein droit

Type histologique : canalaire

Taille de la tumeur : 1,5 cm

Grade de Scarff-Bloom et Richardson : 1

(différenciation : 2 , pléomorphisme nucléaire : 1, mitoses : 1)

Carcinome in situ associé : non

Embols vasculaires francs: non

Envahissement cutané et/ou du mamelon : non

Qualité des limites d'exérèse : in sano

Stade ganglionnaire (sentinelle ou curage)

Nombre de ganglions examinés : 1

Nombre de ganglions envahis : 0

Effraction capsulaire : non

Techniques immuno-histochimiques

Récepteurs hormonaux : RE +, RP +

Expression de la protéine HER2-neu : Score 0

Stade pTNM : pT1N0

Lésions
Pré-cancéreuses