

# Le pathologiste et le cancer



**Pr Michel RIVOIRE**

Département de Chirurgie  
Centre Léon Bérard

**UE19 \ Oncologie**

Pr Jean Pierre DROZ  
Pr Jean Yves SCOAZEC  
Dr Valérie HERVIEU

# Une femme de 45 ans est atteinte d'un cancer du sein...

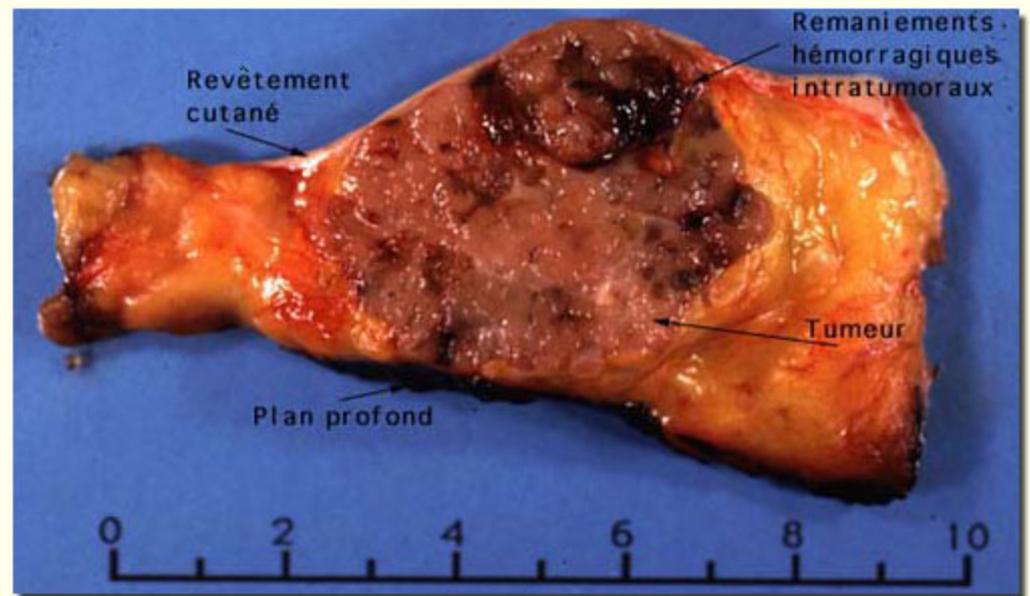
- On lui a donné les éléments du diagnostic.
- On a dit qu'elle aurait un traitement chirurgical qui conserverait le sein et des « rayons » sur le sein
- On a dit qu'elle aurait un traitement médical pour diminuer le risque de métastase
- Elle vous demande: « **Docteur, c'est quoi un cancer, c'est quoi une métastase?** »

# Définir une tumeur bénigne et une tumeur maligne



de Médecine  
Lyon Est

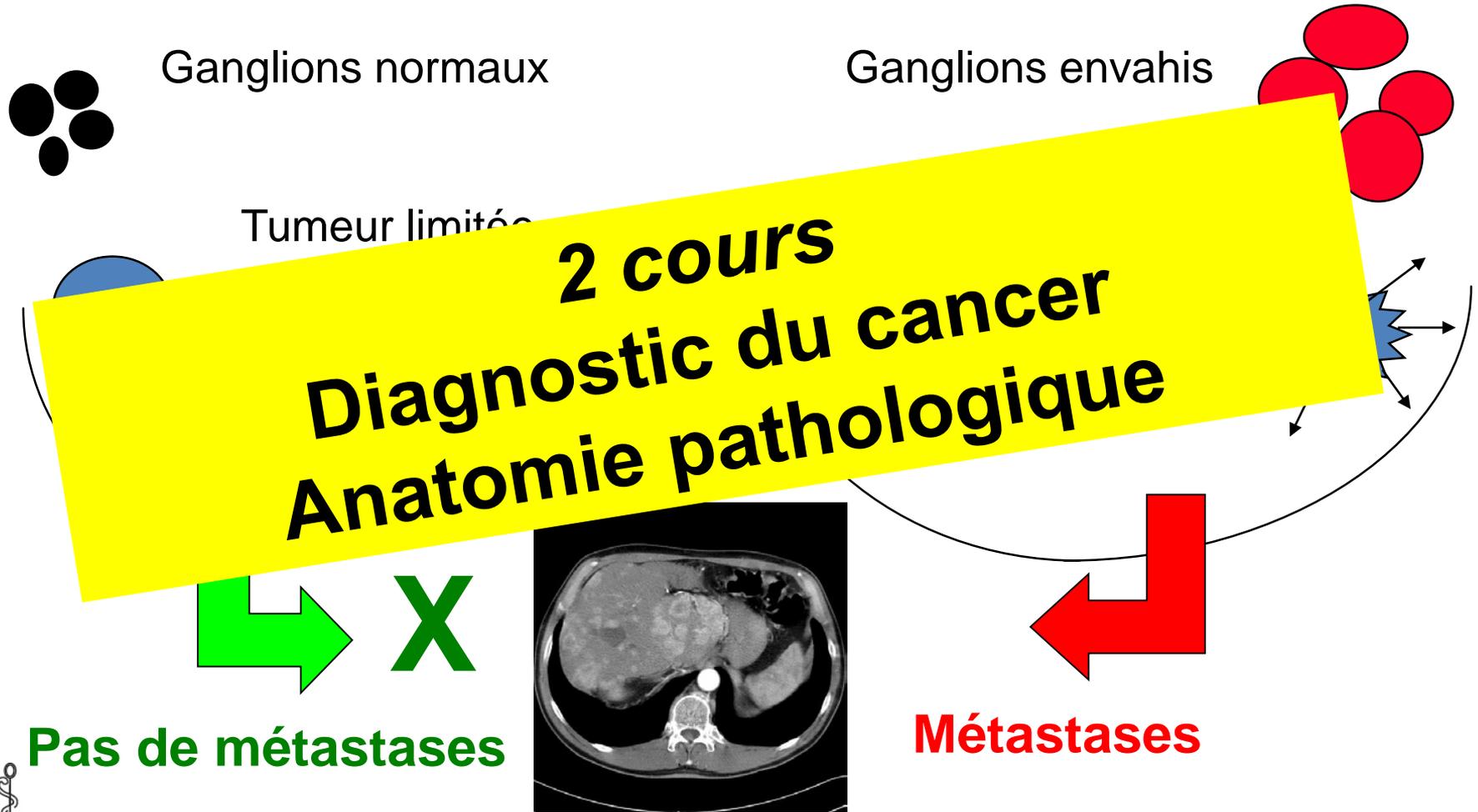
Faculté



Coupe macroscopique d'une pièce de mastectomie :  
volumineuse tumeur étendue à toute l'épaisseur du parenchyme mammaire

- **Tumeur bénigne:**
  - Bien limitée (capsule)
  - Reproduit l'aspect du tissu d'origine
  - Aucun envahissement local
  - Ne métastase pas
- **Cancer:**
  - Mal limité
  - Bouleverse l'aspect du tissu d'origine
  - Envahit localement
  - Donne des métastases à distance

# Cancer ou tumeur bénigne : exemple des tumeurs du sein



# OBJECTIFS



- Comprendre le **rôle** du pathologiste dans la prise en charge d'un patient
- Connaître le **processus** de l'examen anatomopathologique
- Connaître les **outils** à la disposition du pathologiste
- Connaître les éléments **diagnostiques**, **pronostiques** et **prédictifs** apportés par l'examen anatomopathologique
- Connaître leur **mode de formulation**



1. Les rôles du pathologiste
2. Les types de prélèvements
3. Les outils du pathologiste
4. La démarche diagnostique du pathologiste
  - Affirmer le cancer
  - Evaluer le pronostic
  - Guider le traitement
5. Les nouvelles responsabilités du pathologiste

# LES ROLES DU PATHOLOGISTE

---

- La prise en charge du malade cancéreux nécessite une **preuve** anatomopathologique
- Le pathologiste établit le diagnostic de cancer

# Les rôles du pathologiste

## 1. Diagnostic

- Apporter la preuve du cancer
- Identifier, nommer et classer le cancer
- Contribuer à :
  - déterminer le stade évolutif (bilan d'extension)
  - évaluer le risque évolutif (pronostic)
- Aider à la prise en charge thérapeutique

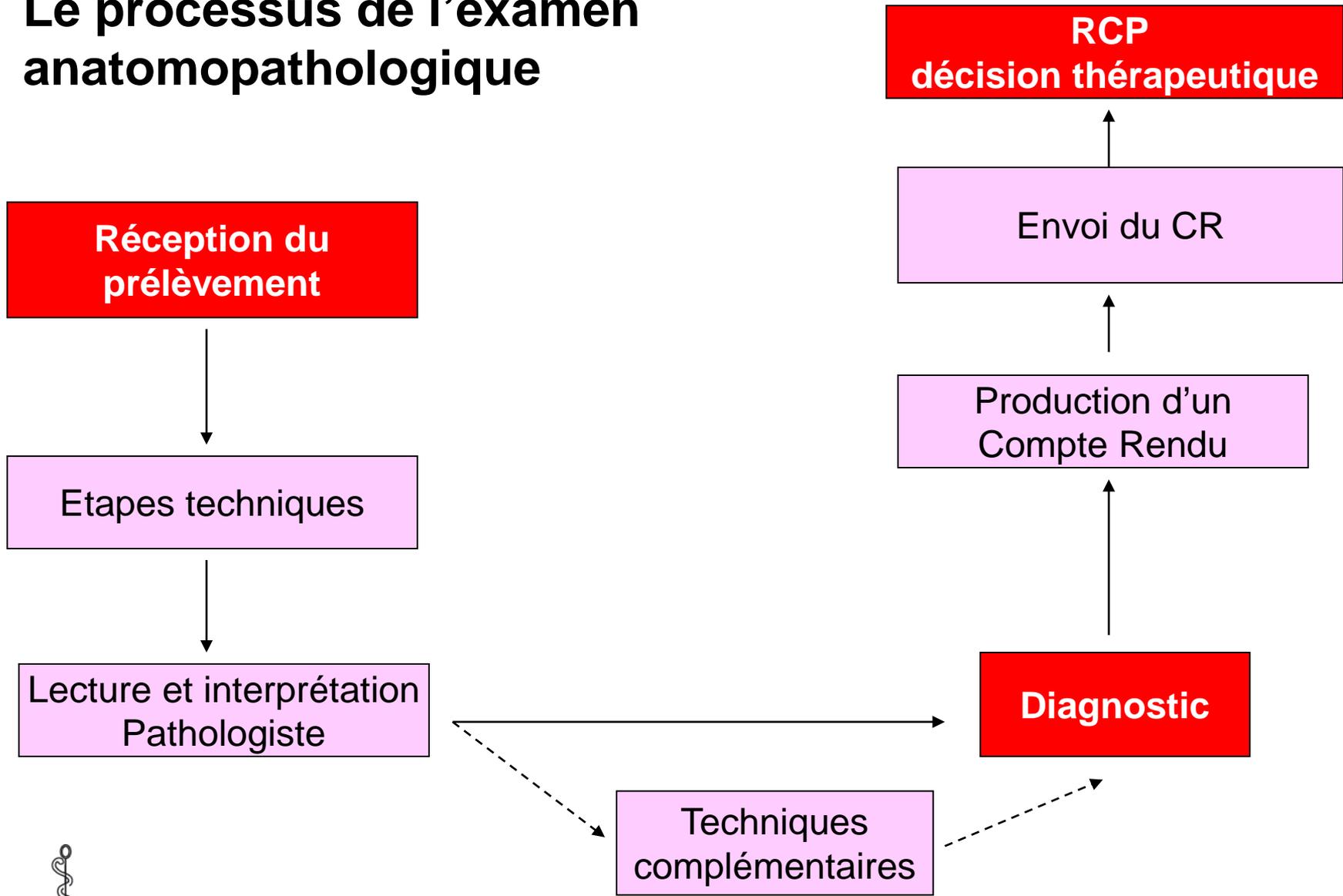
## 2. Dépistage et prévention

- Diagnostiquer les lésions précancéreuses

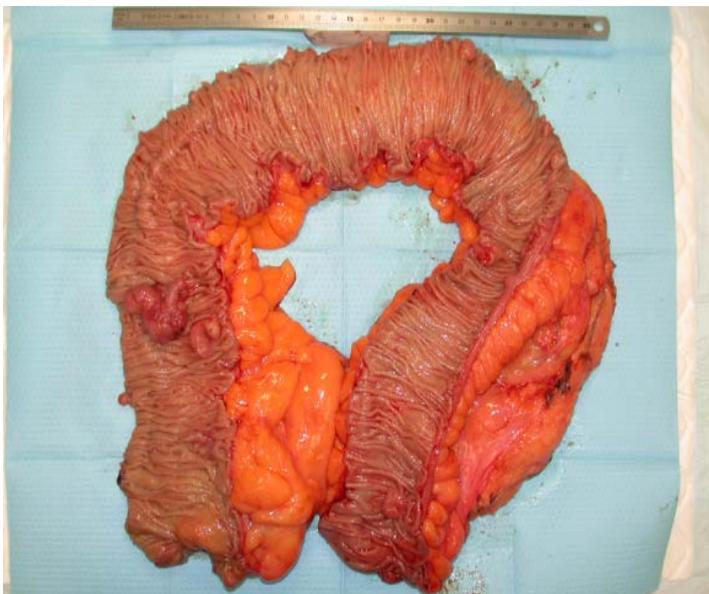
## 3. Autres rôles

- Epidémiologie, santé publique
- Recherche translationnelle ou de transfert

# Le processus de l'examen anatomopathologique

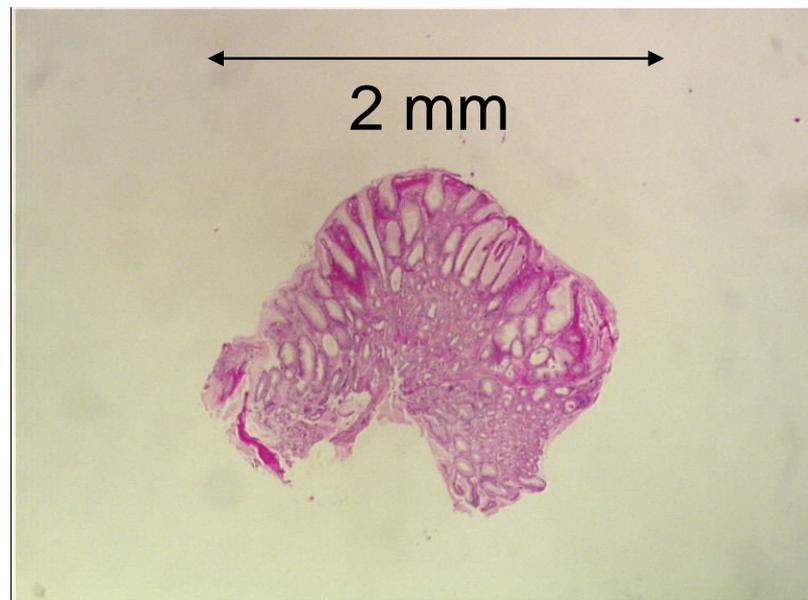


## Pièces opératoires



Colectomie

## Biopsies

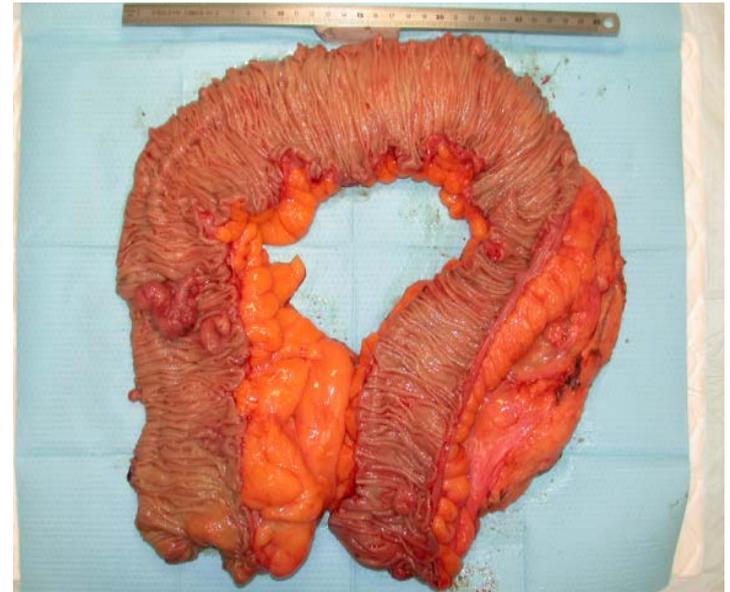


Biopsie digestive

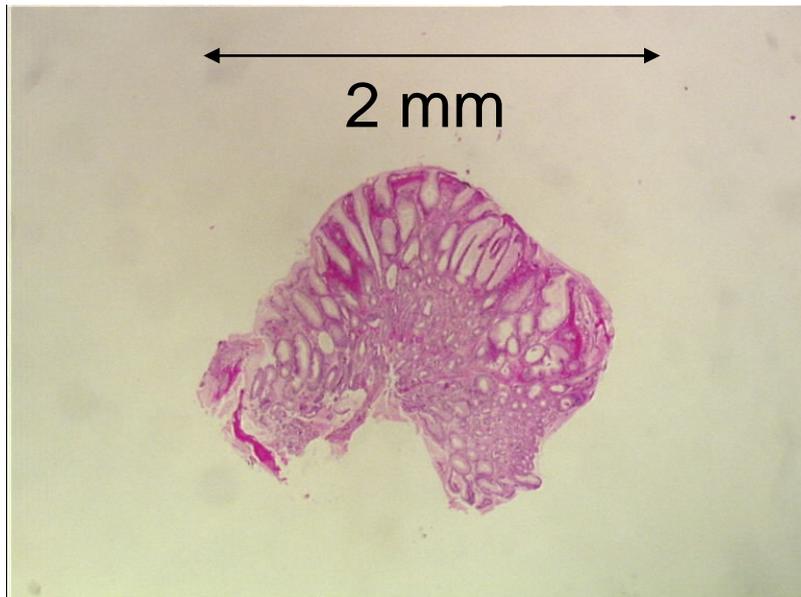


# Pièces opératoires

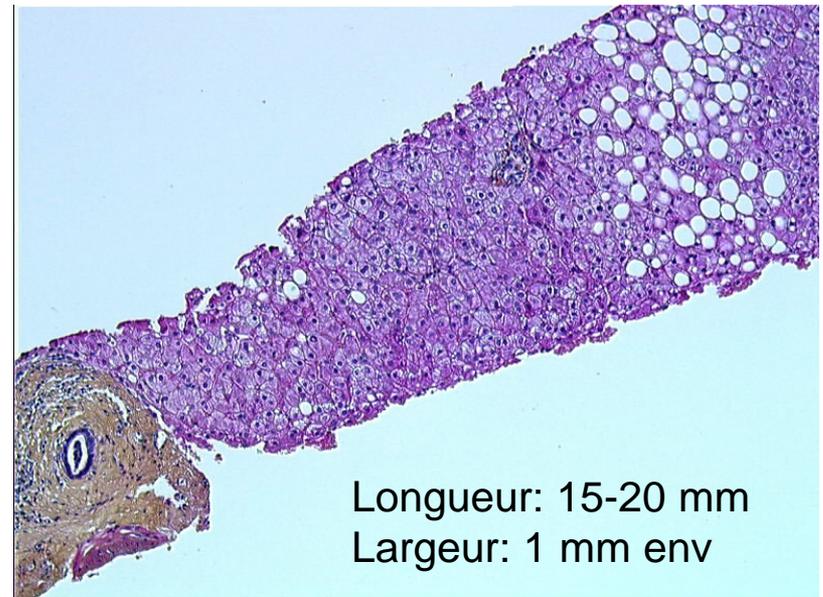
- **Examen macroscopique:**
  - Description de la tumeur (taille, extension locale)
  - Recherche des ganglions satellites
  - Etat des marges de résection
- **Prélèvements ciblés pour examen microscopique et techniques complémentaires**
  - Cryopréservation +++
  - Fixation (formol)



# Biopsies



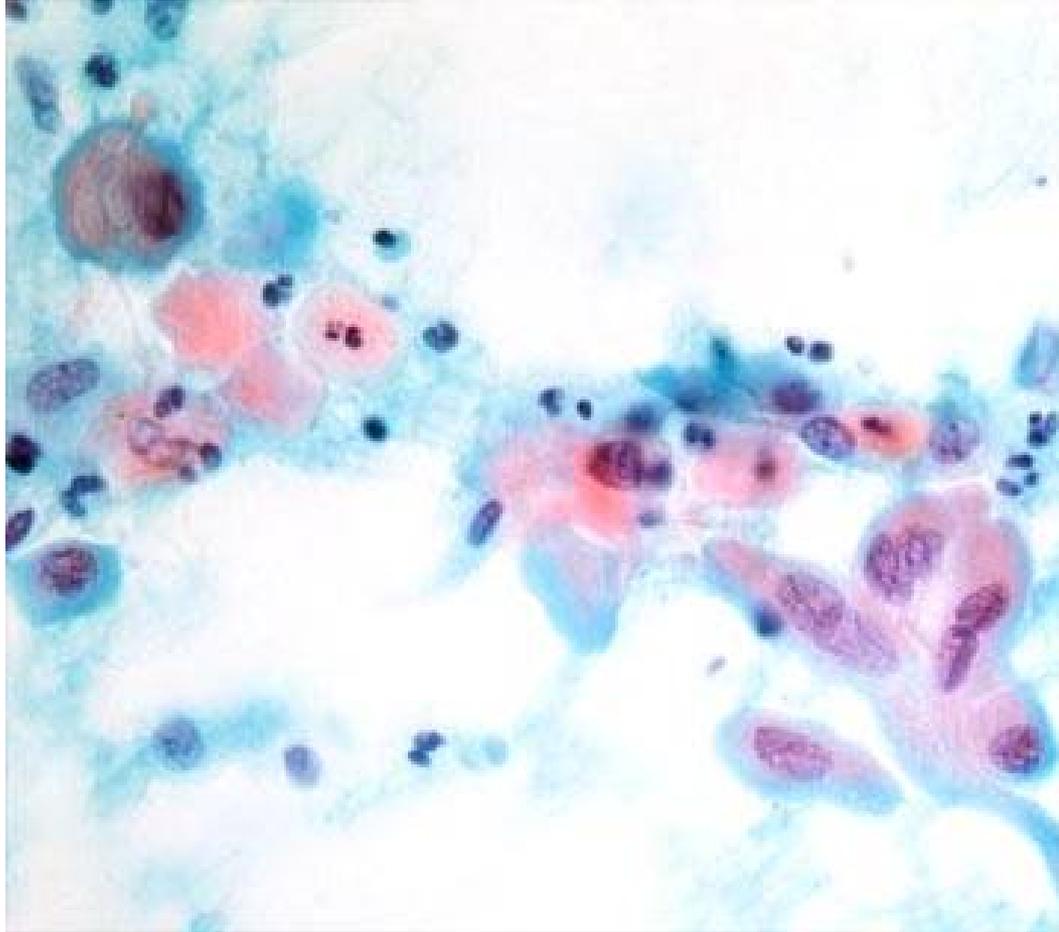
Biopsie digestive



Longueur: 15-20 mm  
Largeur: 1 mm env

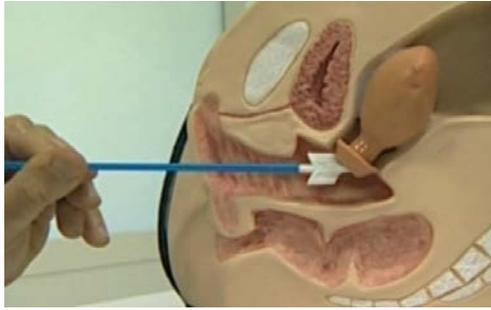
Ponction biopsie hépatique

# Etalements cytologiques

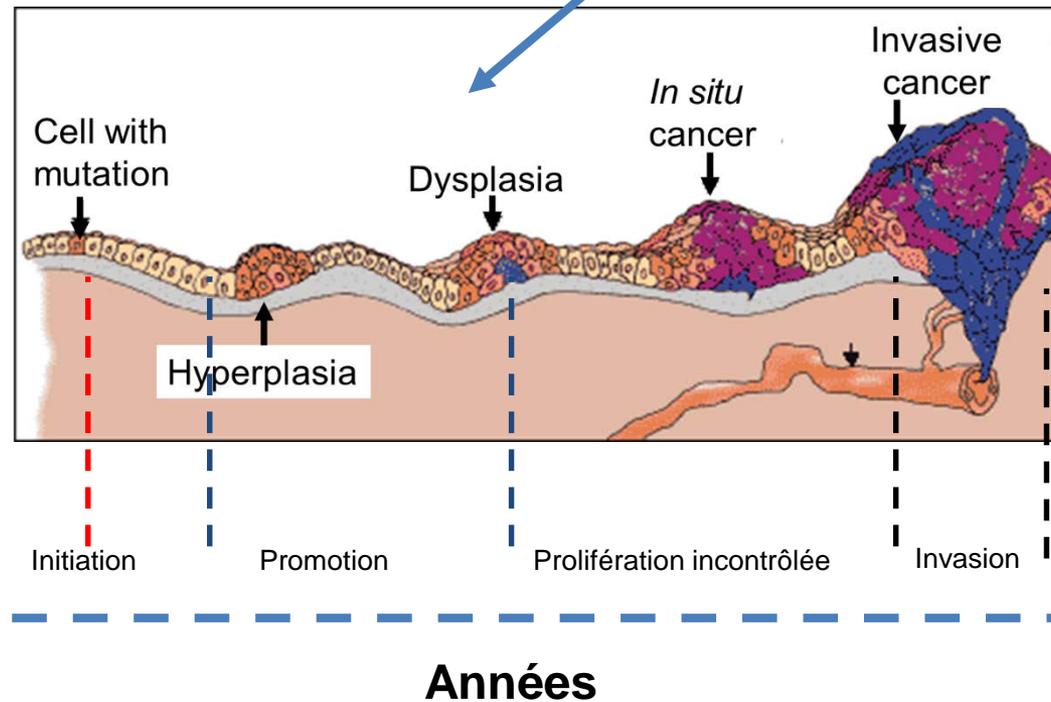


# Ex N°2 : Histoire Naturelle des cancers du col utérin

## Intérêt du frottis de dépistage



Les cellules transformées desquament dans la cavité vaginale



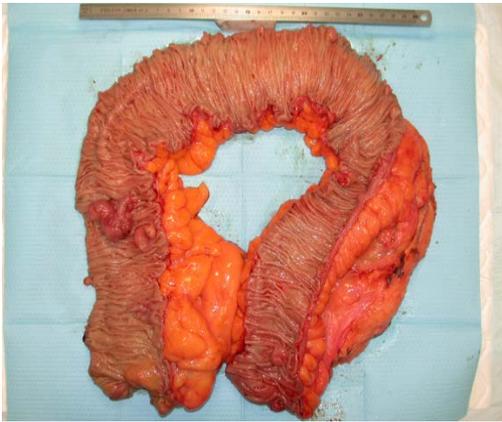
# Ex N°2 : Histoire Naturelle des cancers du col utérin

## Intérêt du frottis de dépistage



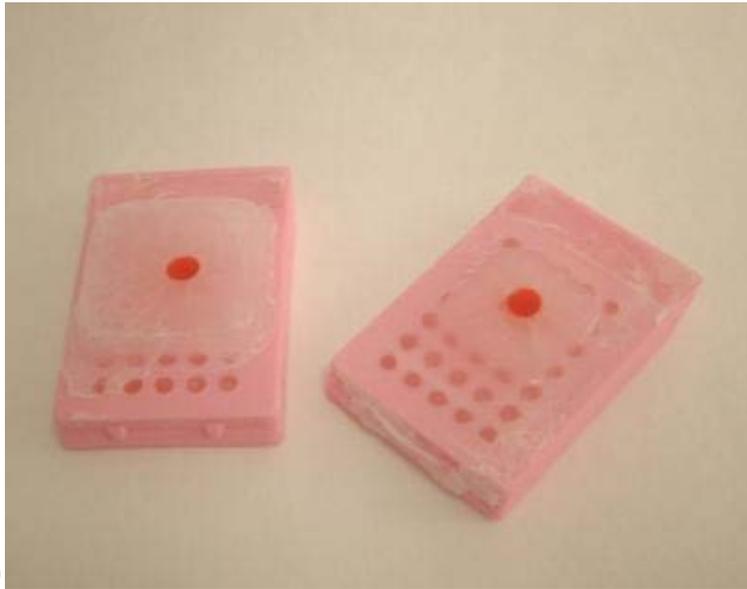
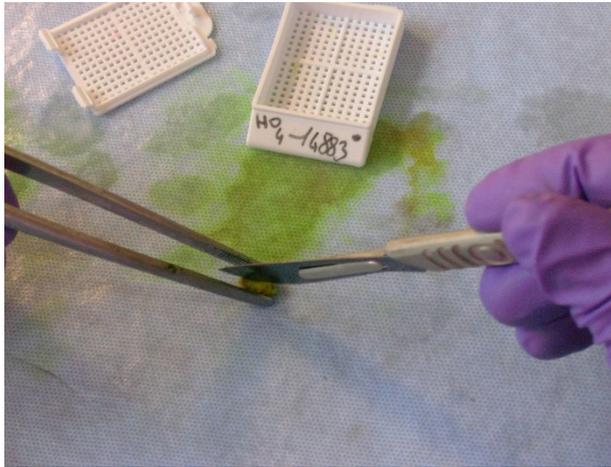
# LES OUTILS DU PATHOLOGISTE

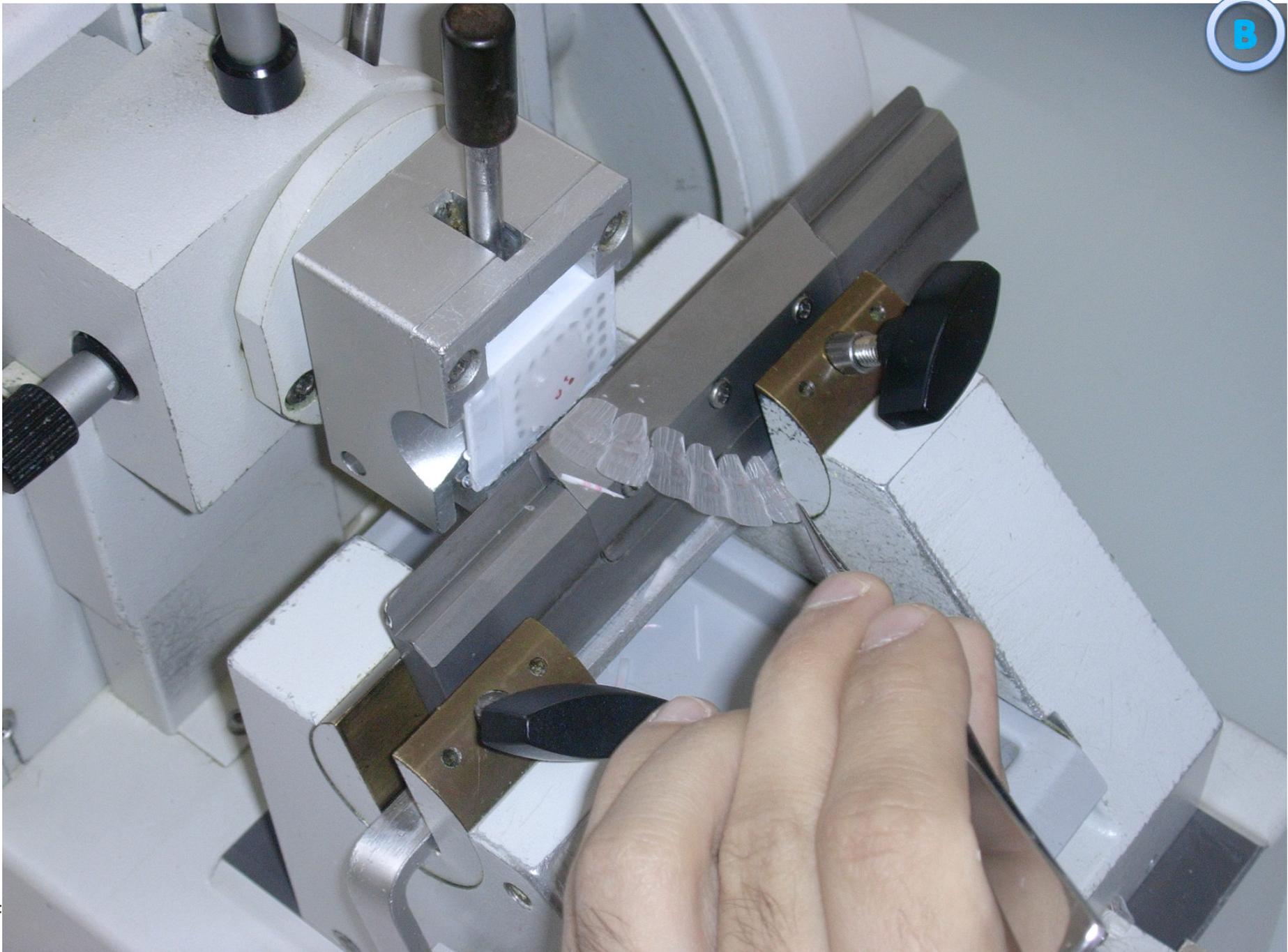
## 1. La morphologie conventionnelle

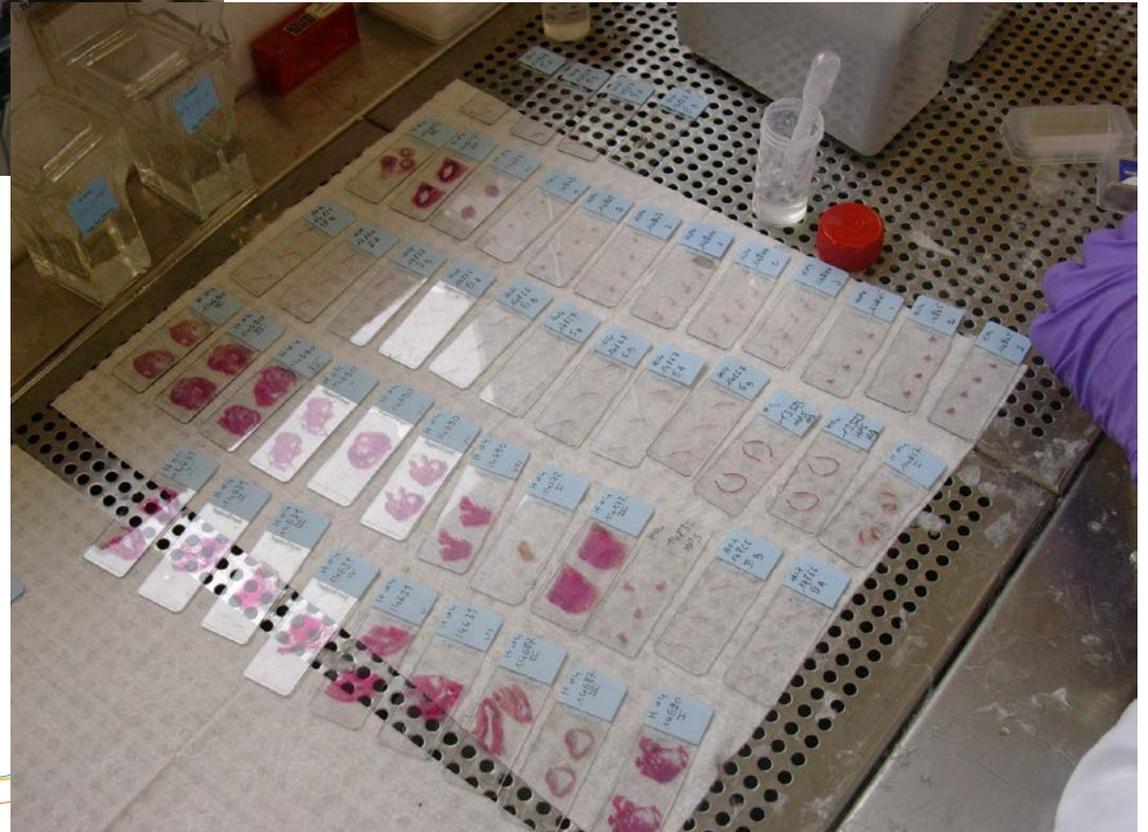


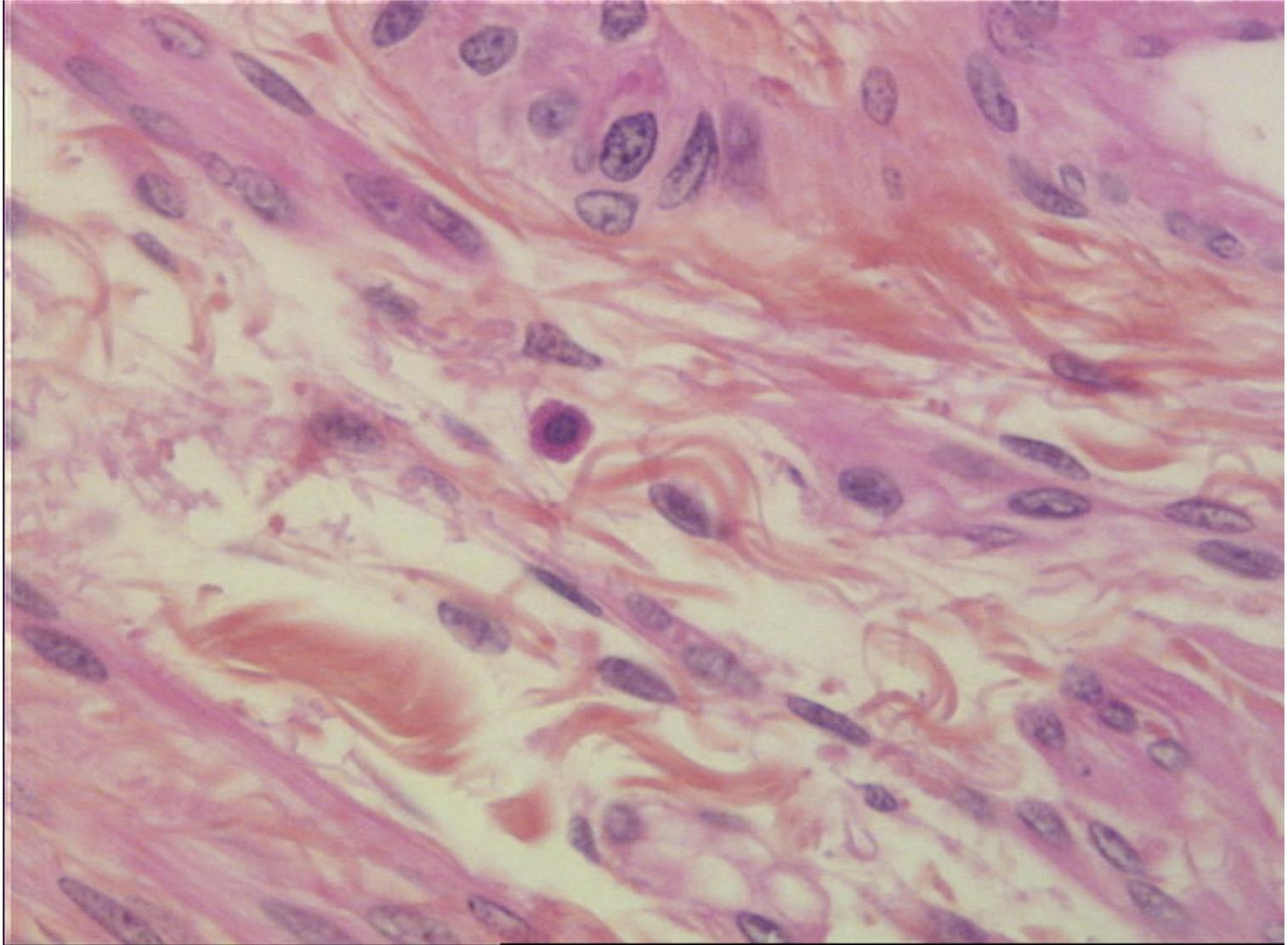
?





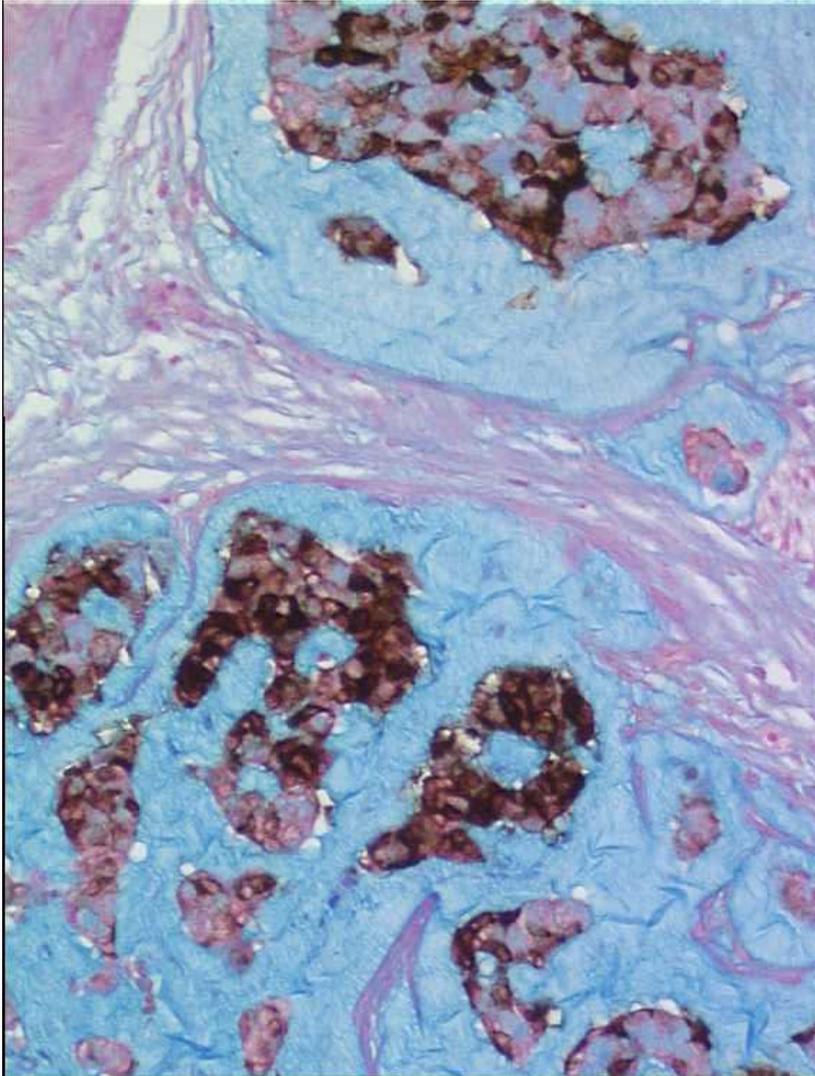






# Coloration du Bleu Alcian

Mucopolysaccharides



# Conséquences

- **Délai technique**
  - Pièce opératoire : minimum 48 heures
  - Biopsie : habituellement 24 heures
  - Cytologie: quelques heures
  
- **Délai de réponse**
  - Lecture et interprétation par le pathologiste
  - Rédaction et validation du compte-rendu

# Examens particuliers

- **Examens extemporanés** (danger +++, difficultés ?)
  - Indications: nécessité d'un diagnostic anatomopathologique en urgence, au cours d'une intervention chirurgicale (identifier la nature d'une lésion suspecte, vérifier le statut d'un ganglion, évaluer les marges de résection)
  - Réponse immédiate (**15-30 minutes**)
  - Technique particulière

cryostat



# Techniques rapides

- Développement de techniques rapides pour l'analyse morphologique conventionnelle
  - Exemple : analyse d'une biopsie dans la journée ( pathologie de la transplantation, cancer du sein)
- Rôle de la cytologie
  - «Diagnostic en un jour»



# LES OUTILS DU PATHOLOGISTE

Examens complémentaires,

La boîte à Outils du pathologiste

1. La Morphologie conventionnelle
2. Immunohistochimie
3. Cytogénétique moléculaire in situ
4. Biologie moléculaire appliquée aux tissus

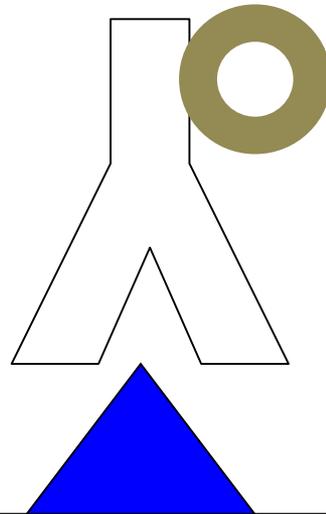


Faculté  
de Médecine  
Lyon Est

Faculté

- Objectif:
  - Détecter une protéine donnée (ou un peptide) dans une préparation cellulaire ou tissulaire
- Principe :
  - utilisation d'un anticorps spécifique
  - révélation du complexe antigène-anticorps par un système permettant sa visualisation par un outil microscopique

Anticorps



Visible au microscope

Déterminant antigénique

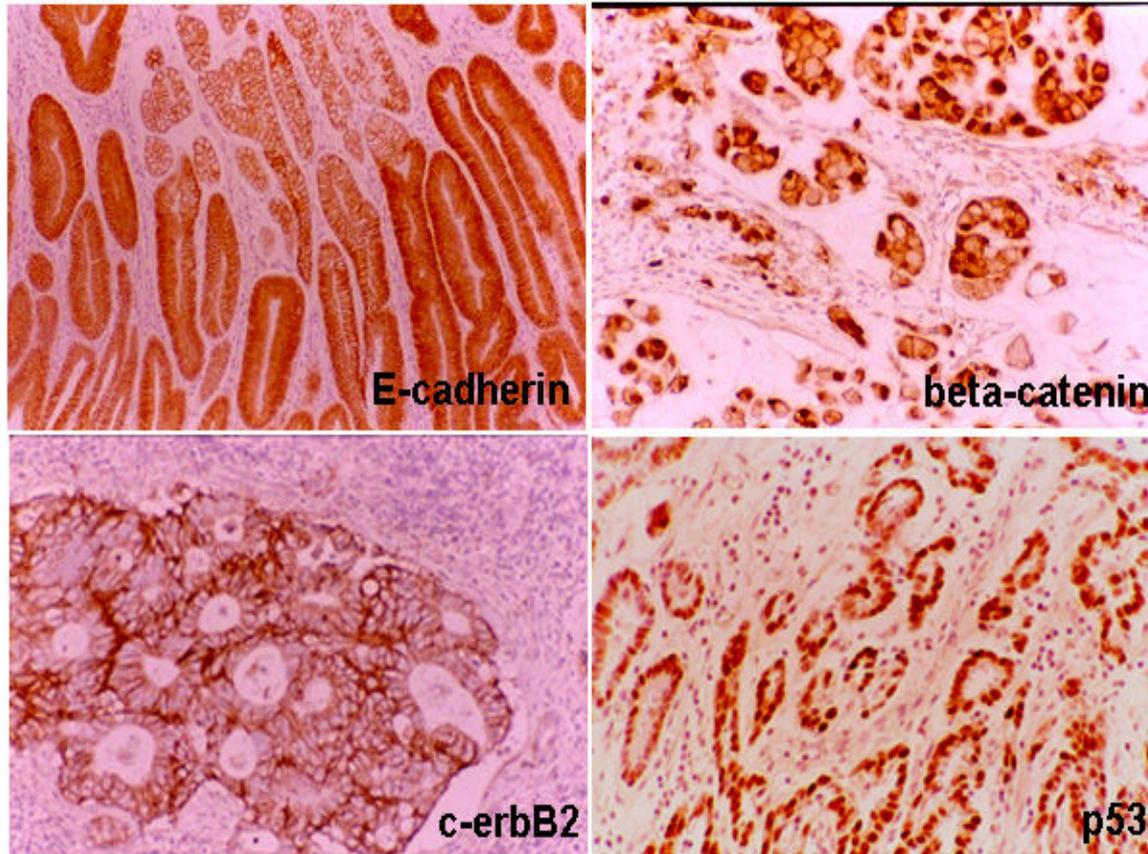


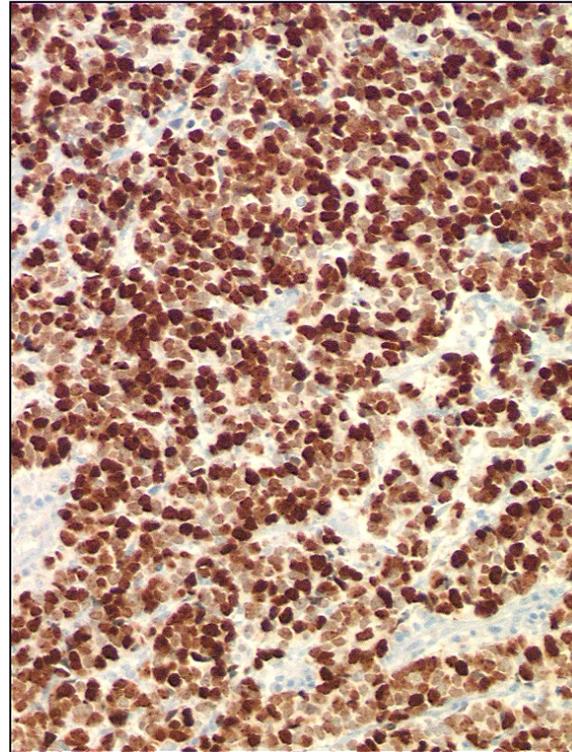
# Immunohistochimie - Applications

---

- **Diagnostic**
  - Identifier et classer une tumeur en déterminant sa nature
- **Pronostic**
  - Identifier des **facteurs pronostiques**
    - Exemple: marqueurs de prolifération ( Ki67)
- **Prédiction**
  - Identifier des **marqueurs de réponse à un traitement**
    - Récepteurs **hormonaux** et **HER2** dans le cancer du sein
    - Thérapies ciblées +++
    - Chimiothérapies conventionnelles

# Immunohistochimie – Un Outil Fondamental





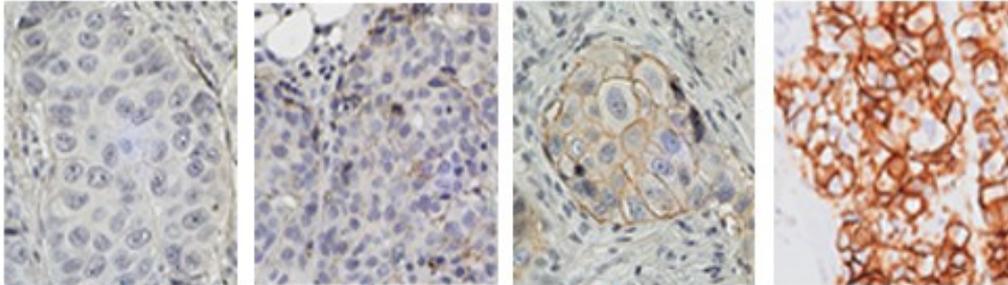
**Ki67**



# Immunohistochimie – Un Outil Fondamental



HercepTest™



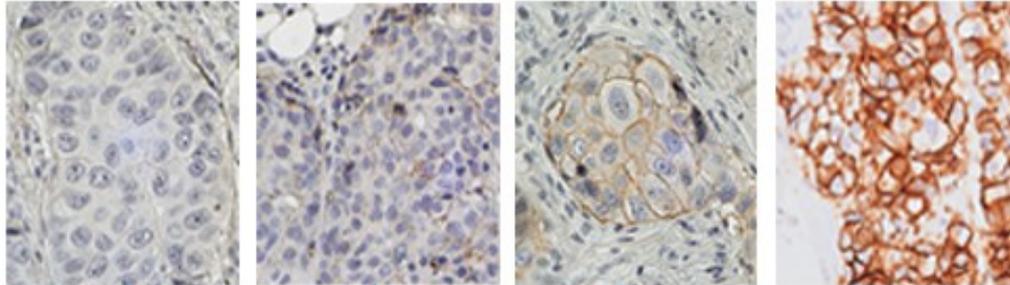
0      1+      2+      3+



Faculté de Médecine  
Lyon Est

# 3- CYTOGÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE IN SITU

HercepTest™



0      1+      2+      3+

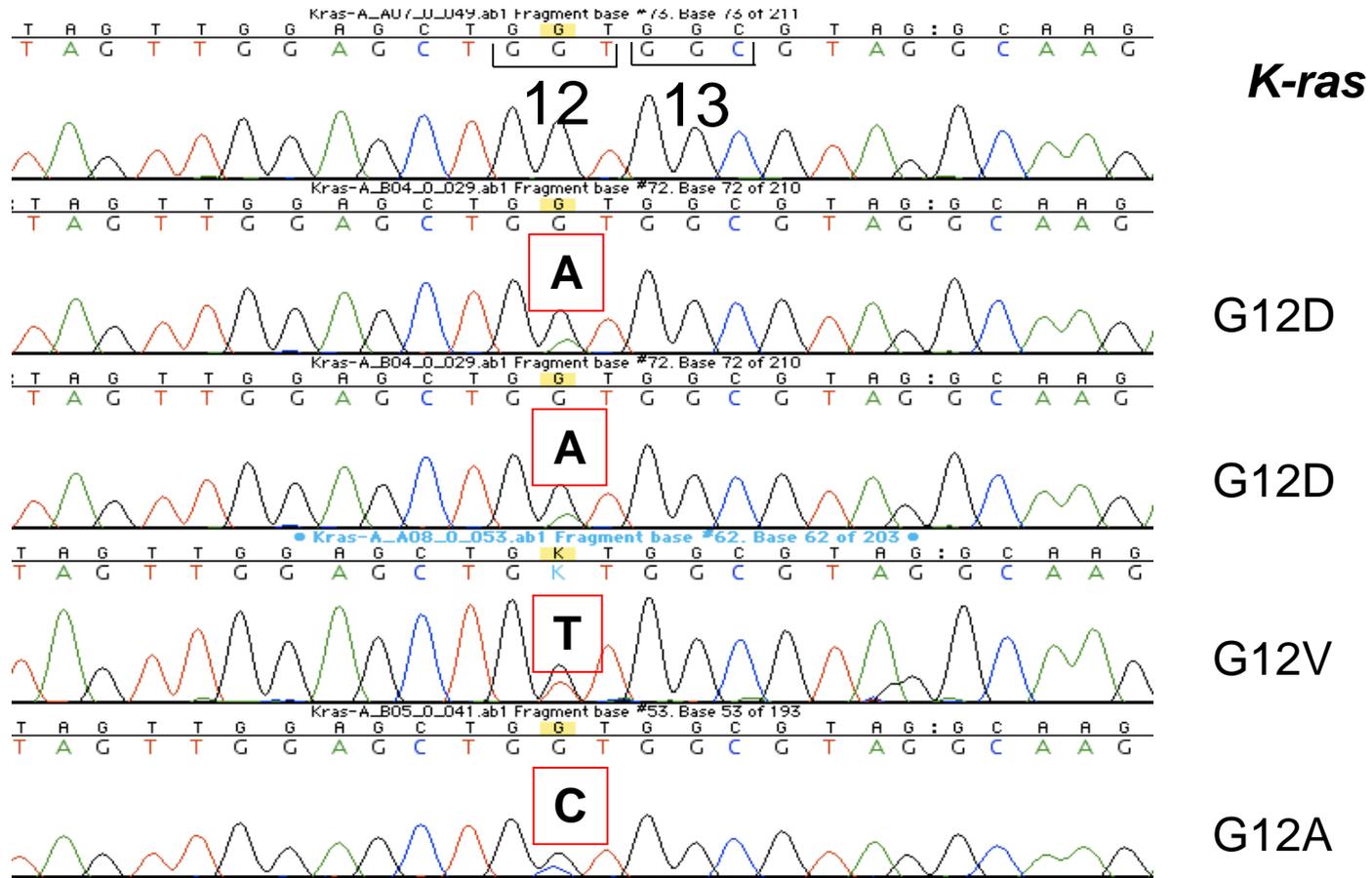
La cytogénétique est l'étude des phénomènes génétiques au niveau de la cellule (au niveau des chromosomes) **sans la nécessité d'extraire l'ADN**

**FISH = Fluorescence In Situ Hybridation** = localiser une séquence de nucléotides connue monobrin (ARN ou ADN) sur une coupe histologique



- Diagnostic
  - Identifier et classer une tumeur en mettant en évidence une anomalie moléculaire caractéristique
    - Exemple: sarcomes (MDM2), lymphomes ...
- Prédiction
  - Identifier des marqueurs de réponse à un traitement
    - Exemple:
      - HER2 dans le cancer du sein
      - ALK/EML4 dans le cancer du poumon

# 4- BIOLOGIE MOLÉCULAIRE APPLIQUÉE AUX TISSUS





- Diagnostic
  - Identifier et classer une tumeur en mettant en évidence une anomalie moléculaire caractéristique
    - Exemple: sarcomes, lymphomes
- Prédiction
  - Identifier des marqueurs de réponse à un traitement
    - Exemple:
      - K-ras dans le cancer du côlon
      - EGFR dans le cancer du poumon

# Intérêt des techniques de biologie moléculaires dans l'analyse des tissus humains



- **Diagnostic**

- Identifier et classer une tumeur en mettant en évidence une anomalie moléculaire caractéristique
  - Exemple: sarcomes, lymphomes

- **Pronostic**

- Prédiction de l'évolution favorable ou défavorable d'une maladie
  - Exemple: mauvais pronostic des tumeurs coliques mutées BRAF

- **Théranostic (Thérapeutique + Diagnostic)**

- Identifier des marqueurs de réponse (ou de non réponse) à un traitement
  - Exemple:
    - K-ras dans le cancer du côlon
    - EGFR dans le cancer du poumon
    - BRAF V600E dans le mélanome
    - PD-1 ou PDL-1 pour les traitements par immunothérapie

1. Les rôles du pathologiste
2. Les types de prélèvements
3. Les outils du pathologiste
4. La démarche du pathologiste
  - Affirmer le cancer
  - Evaluer le pronostic
  - Guider le traitement
5. Les nouvelles responsabilités du pathologiste



# Diagnostic

---



# AFFIRMER LE CANCER

---

L'examen microscopique est toujours le point de départ (Plusieurs situations possibles)

1. Je vois que c'est une tumeur et je peux lui donner immédiatement un nom
2. Je vois que c'est une tumeur maligne mais je ne peux pas facilement la classer et lui donner un nom
3. Je vois que c'est une tumeur mais je ne suis pas certain qu'elle soit maligne
4. Je vois une lésion, mais je ne suis pas certain que ce soit une tumeur

# AFFIRMER LE CANCER

---

L'examen microscopique est toujours le point de départ (Plusieurs situations possibles)

- 1. Je vois que c'est une tumeur et je peux lui donner immédiatement un nom**
2. Je vois que c'est une tumeur maligne mais je ne peux pas facilement la classer et lui donner un nom
3. Je vois que c'est une tumeur mais je ne suis pas certain qu'elle soit maligne
4. Je vois une lésion, mais je ne suis pas certain que ce soit une tumeur

- C'est une tumeur
  - Le diagnostic repose (encore) sur des critères morphologiques
- De quel type de tumeur maligne s'agit-il ?
  - Carcinomes : tumeurs épithéliales
  - Sarcomes : tumeurs conjonctives
  - Lymphomes : tumeurs des tissus lymphoïdes ....

# Classification Anatomopathologique des Cancers

## Tumeurs Solides

Tumeurs épithéliales = carcinomes = 90%

- Épithélium malpighien : carcinome épidermoïde
- Épithélium glandulaire : adénocarcinome
- Épithélium urothélial : carcinome paramalpighien

Tumeurs conjonctives = sarcomes

- Osseuses : ostéosarcome, chondrosarcome
- Des parties molles : lipoS, leiomyoS, rhabdomyoS...

Tumeurs Neurectoblastiques

- Mélaniques : mélanome malin
- Nerveuses : cérébrales, méningées...

Tumeurs Germinales

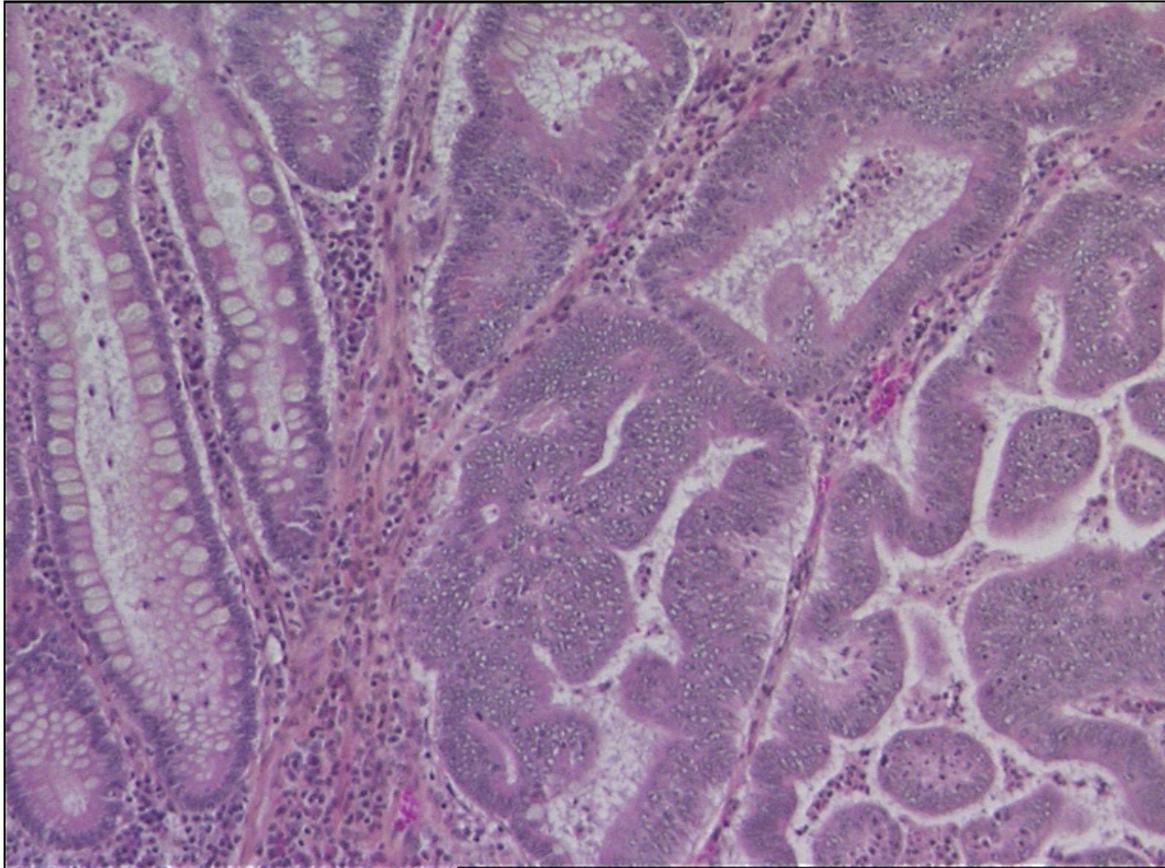
- Séminomateuses
- Non séminomateuses

Tumeurs Embryonnaires

- Hépatoblastome, néphroblastome, neuroblastome...

**Hémopathies**

**Malignes**



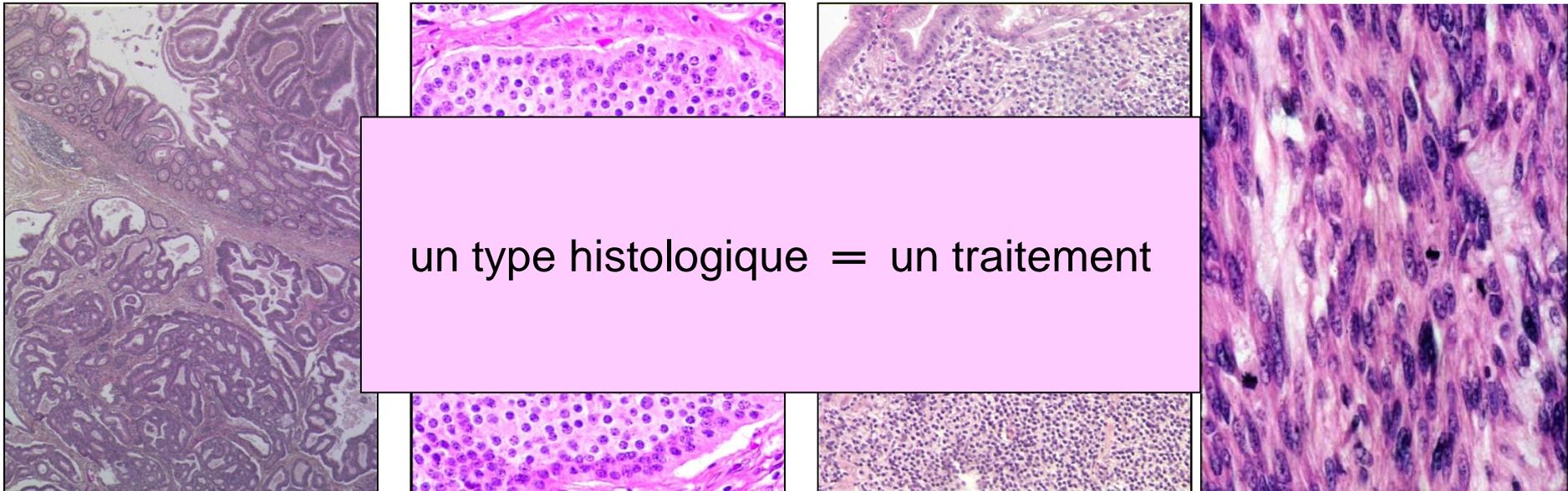
**Cancer du côlon**

**Adénocarcinome  
colique, lieberkühnien  
moyennement différencié**



Dans chaque organe, coexistent plusieurs types histologiques de carcinomes, voire plusieurs types de cancers, possédant des caractéristiques cliniques et évolutives différentes

## Plusieurs aspects différents ...



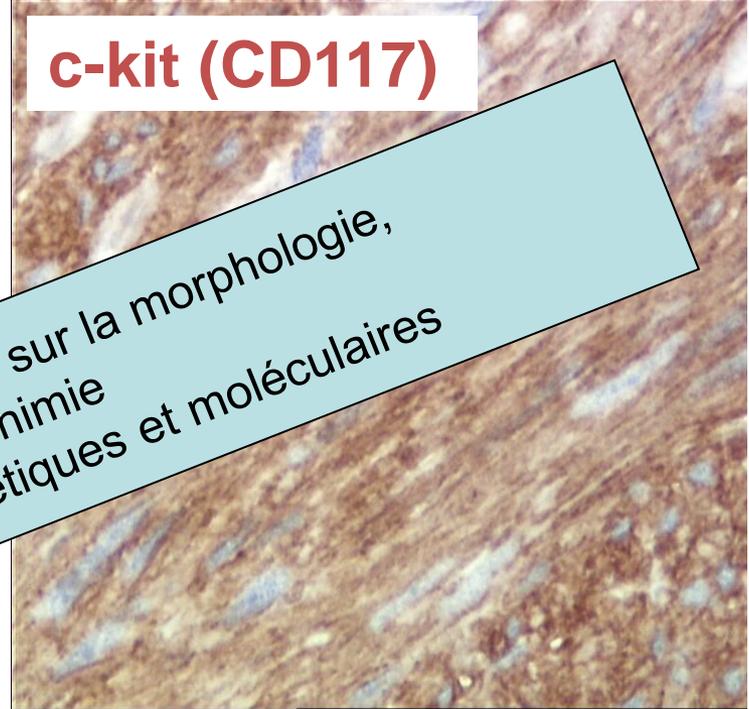
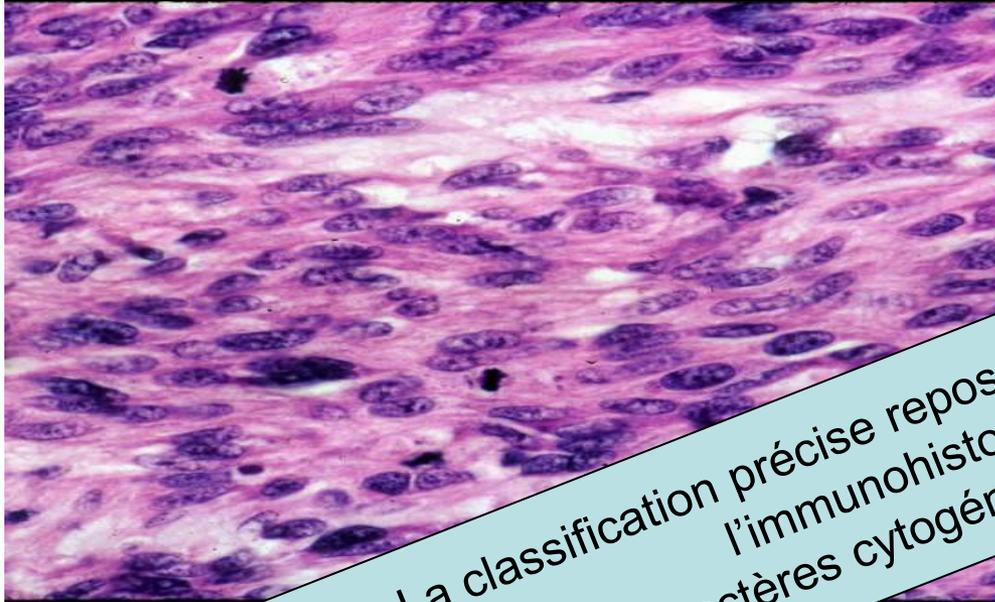
Adénocarcinome

Tumeur Endocrine

Lymphome

Sarcome

# Identifier, Nommer et Classer



**c-kit (CD117)**

La classification précise repose sur la morphologie,  
l'immunohistochimie  
et/ou les caractères cytogénétiques et moléculaires

Sarcome stromale  
gastro-intestinale (GIST)

**Mutations  
gènes KIT  
ou PDGFRA**

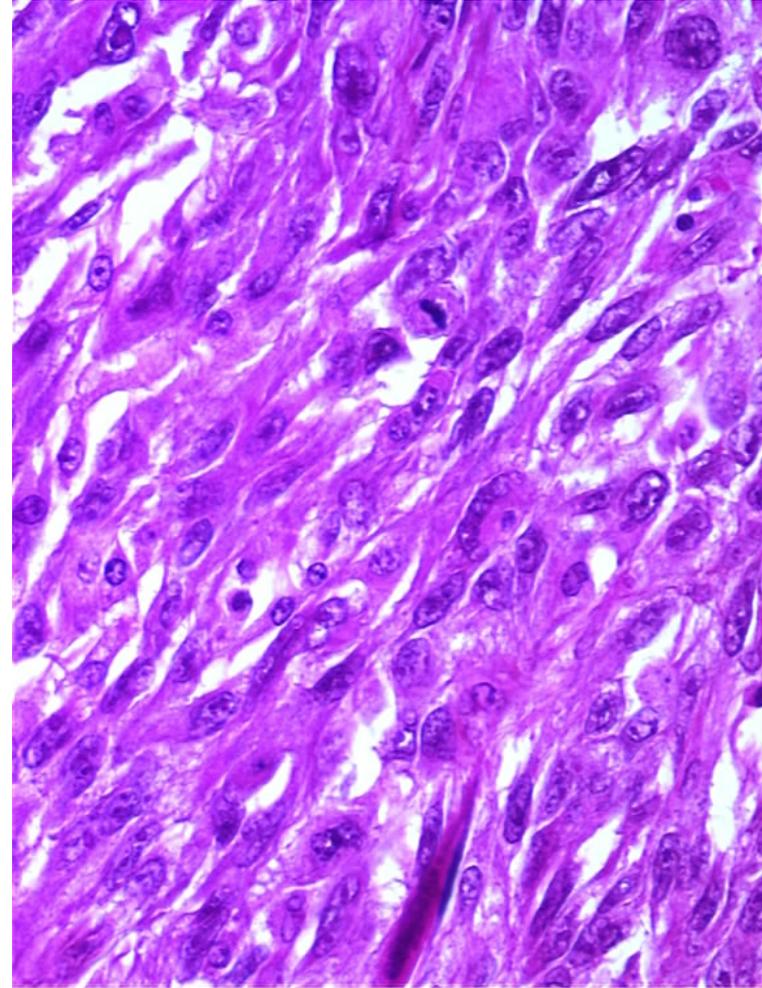
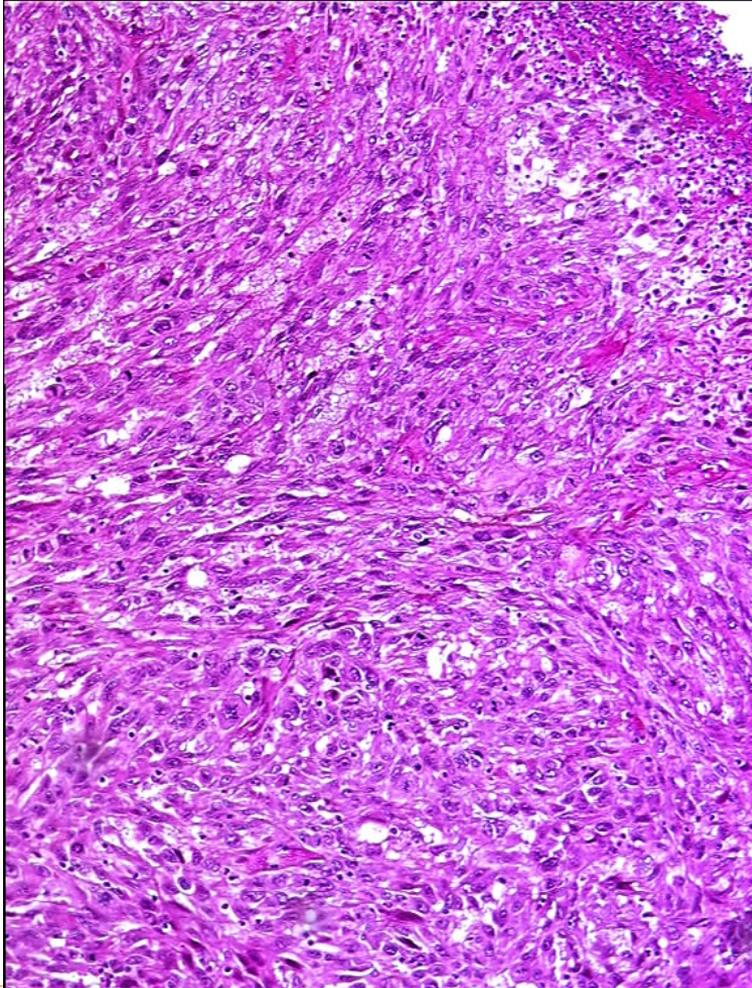
# AFFIRMER LE CANCER

---

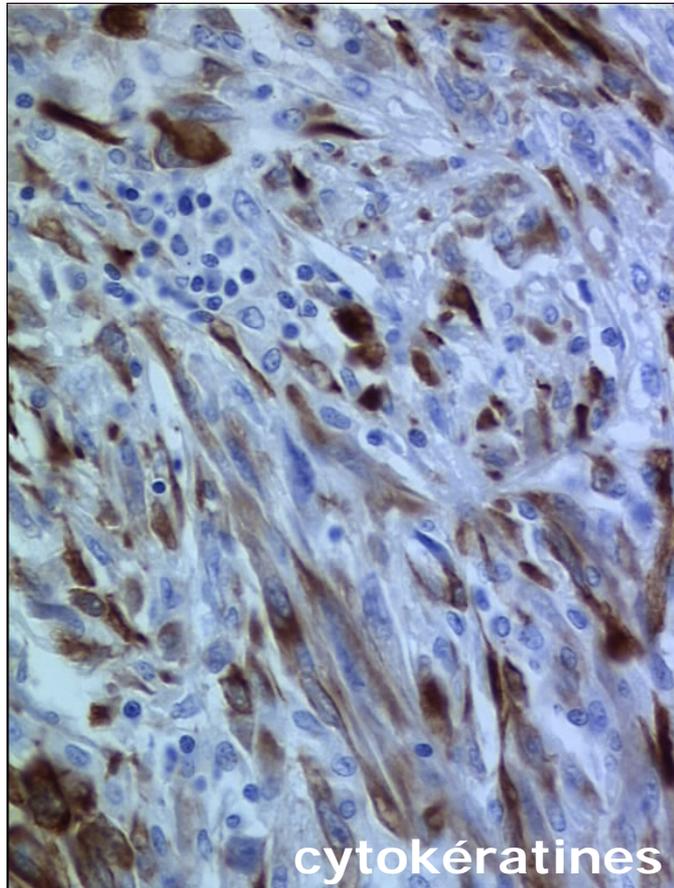
L'examen microscopique est toujours le point de départ (Plusieurs situations possibles)

1. Je vois que c'est une tumeur et je peux lui donner immédiatement un nom
- 2. Je vois que c'est une tumeur maligne mais je ne peux pas facilement la classer et lui donner un nom**
3. Je vois que c'est une tumeur mais je ne suis pas certain qu'elle soit maligne
4. Je vois une lésion, mais je ne suis pas certain que ce soit une tumeur

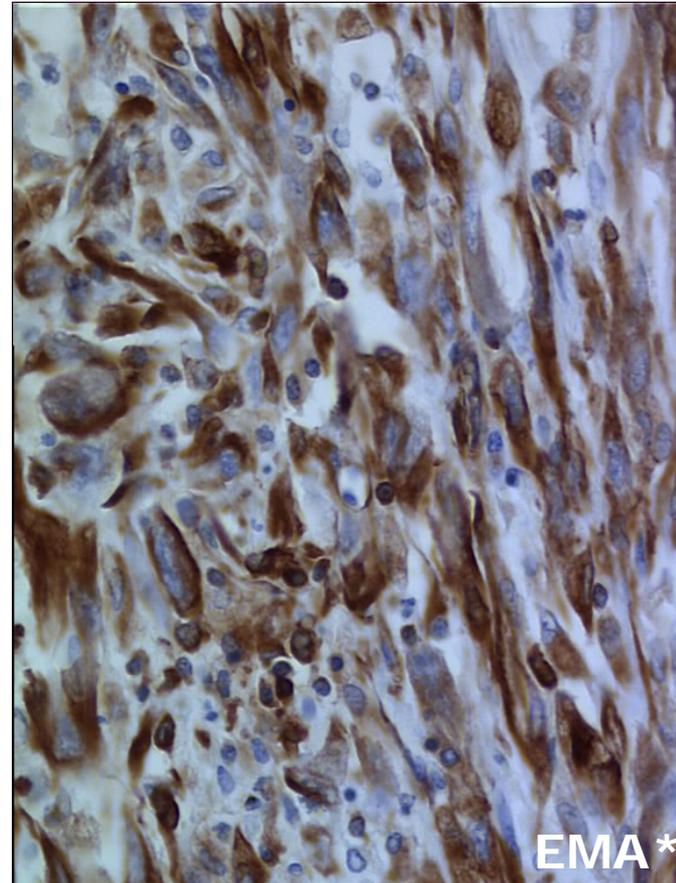
# Les Apparences Trompeuses



# Les Apparences Trompeuses



cytokératines



EMA \*

Carcinome sarcomatoïde : carcinome prenant l'aspect d'un sarcome ...



# Importance de l'Immunohistochimie

---

- Mise en évidence de protéines spécifiquement associées avec des types cellulaires (marqueurs)
- Une large gamme de marqueurs:
  - épithéliaux
  - conjonctifs
  - Lymphoïdes
  - Mélaniques ...

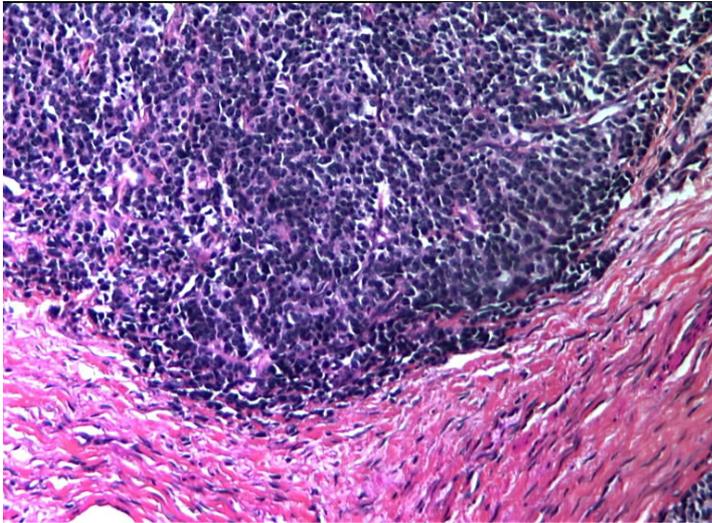
# Affirmer le cancer

L'examen microscopique est toujours le point de départ (Plusieurs situations possibles)

1. Je vois que c'est une tumeur et je peux lui donner immédiatement un nom
2. Je vois que c'est une tumeur maligne mais je ne peux pas facilement la classer et lui donner un nom
- 3. Je vois que c'est une tumeur mais je ne suis pas certain qu'elle soit maligne**
4. Je vois une lésion, mais je ne suis pas certain que ce soit une tumeur



# Exemples Tumeurs Endocrines

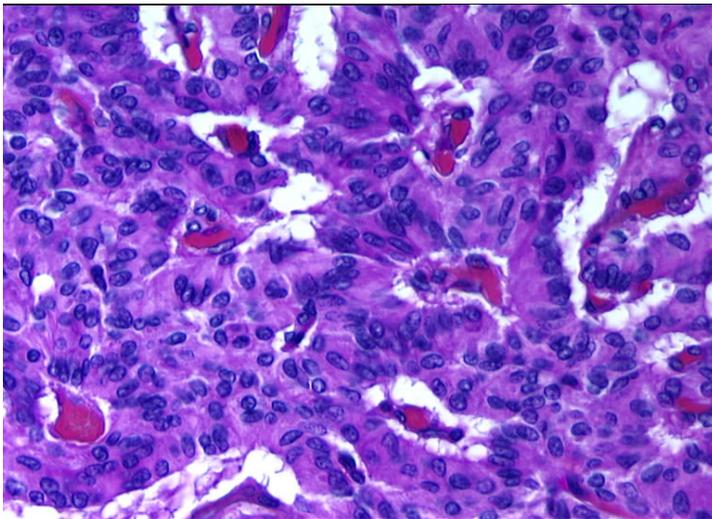


**Peu différenciée :**  
**carcinome neuro endocrine**

Toujours malin

Haut grade de malignité

5-10%



**Bien différenciée :**

**Tumeur neuro endocrine**

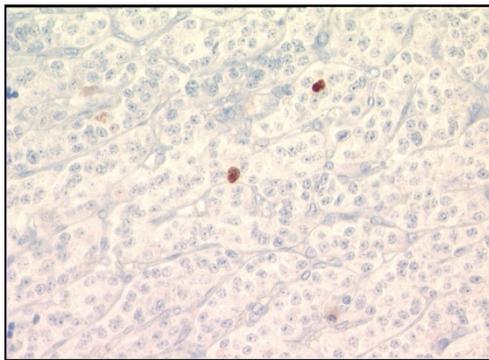
Bénin ou malin?

Pas de caractère prédictif  
de l'aspect morphologique

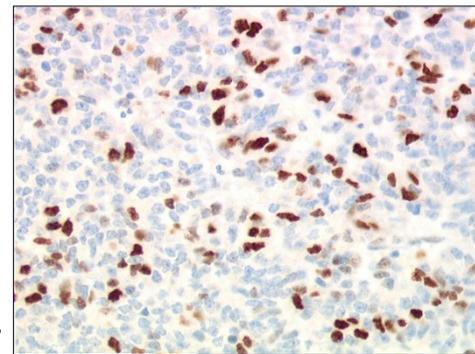
90-95%

# Exemples Tumeurs Endocrines

- Marqueurs **objectifs** de malignité:
  - Invasion locale
  - Métastases
- Marqueurs **prédictifs** de malignité (pronostic)
  - Exemple: activité proliférative (nombre de mitoses, **marqueurs de prolifération**)



Index Ki67



# Affirmer le cancer

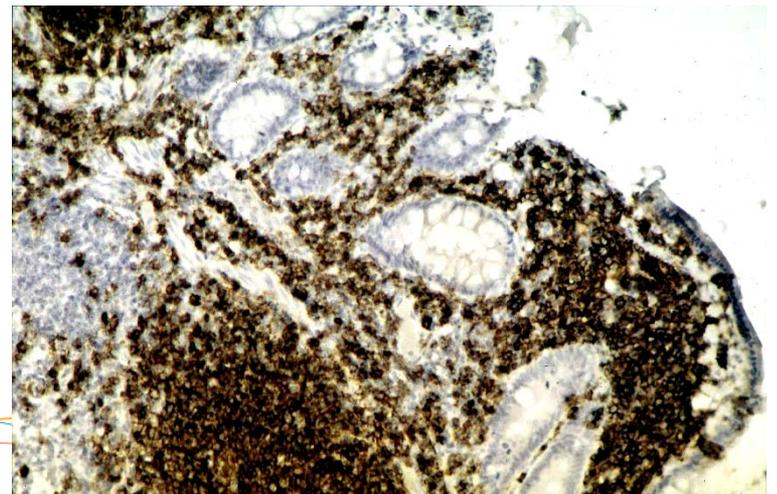
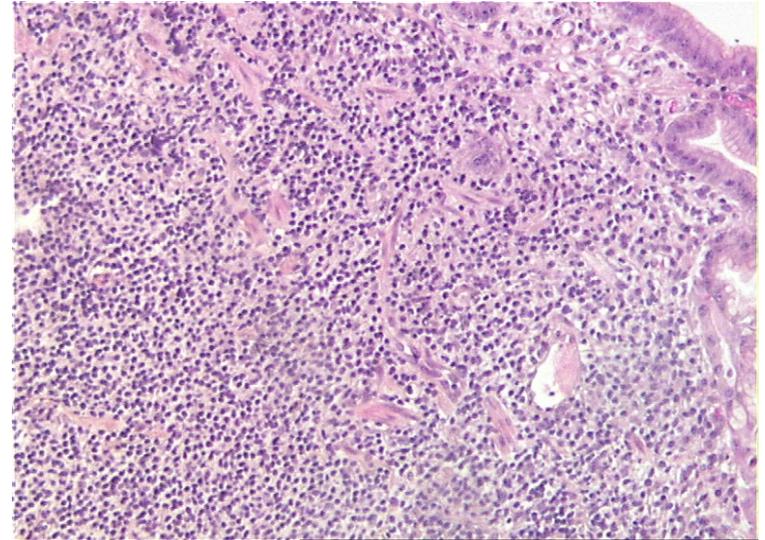
L'examen microscopique est toujours le point de départ (Plusieurs situations possibles)

1. Je vois que c'est une tumeur et je peux lui donner immédiatement un nom
2. Je vois que c'est une tumeur maligne mais je ne peux pas facilement la classer et lui donner un nom
3. Je vois que c'est une tumeur mais je ne suis pas certain qu'elle soit maligne
4. **Je vois une lésion, mais je ne suis pas certain que ce soit une tumeur**



# Affirmer la Malignité

- Hyperplasie lymphoïde réactionnelle ou lymphome ?
  - Analyse morphologique
  - Etude immunohistochimique
  - Seul critère formel : analyse moléculaire démontrant la **monoclonalité**



# Que nous reste-t-il à faire ?

1. Les rôles du pathologiste
2. Les types de prélèvements
3. Les outils du pathologiste
- 4. La démarche diagnostique du pathologiste**
  - Affirmer le cancer
  - **Evaluer le pronostic**
  - **Guider le traitement**
5. Les nouvelles responsabilités du pathologiste



# Que nous reste-t-il à faire ?



- Evaluer le pronostic
- Guider le traitement ultérieur
- Mais aussi ...
  - Evaluer la qualité d'un traitement
  - Prévenir les récurrences



# Pronostic

---



# Évaluer le Pronostic



- **Tumeur**
  - Taille
  - Degré de différenciation
  - Prolifération
- **Extension locale**
  - Invasion des tissus péri tumoraux
  - Angio-invasion, engainements péri nerveux
- **Extension à distance**
  - Statut ganglionnaire (analyse des ganglions locorégionaux et des ganglions à distance)
  - Métastases à distance
- **Etat des marges de résection**
  - Résection complète ou incomplète : R0, R1, R2



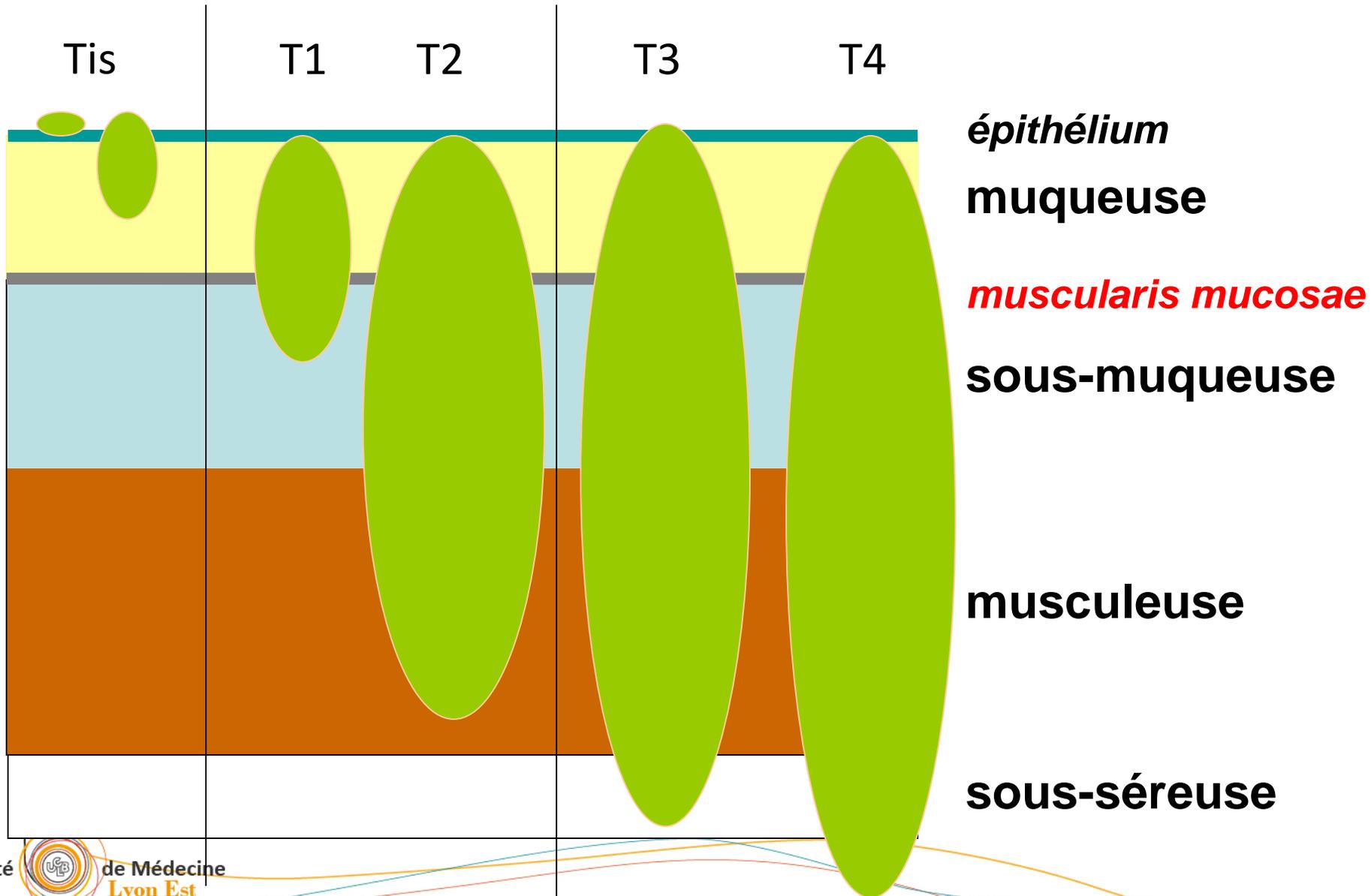
# Evaluer le Pronostic



- **Caractéristiques biologiques de la tumeur**
  - Index de prolifération (Ki 67) : tumeurs endocrines
- **Caractéristiques moléculaires de la tumeur**
  - Données des analyses moléculaires à grande échelle
  - Profils moléculaires
    - Exemple: cancers du sein, tumeurs pédiatriques ...
- **Caractéristiques de la réponse à la tumeur**
  - Exemple: réponse immunitaire et cancer du côlon

- **Classification pTNM**
  - T: caractéristiques de la tumeur
  - N: état des ganglions lymphatiques
  - M: présence de métastases à distance
- Adaptée à chaque site anatomique
- 2017: 8<sup>ème</sup> édition ...

# Ex : Adénocarcinome du Côlon



## Des critères tirés de l'analyse conventionnelle

### – Exemple: adénocarcinomes du côlon

- Si présence de **ganglions envahis (N+)** à l'examen de la pièce opératoire, indication d'une **chimiothérapie**
- Si pas de ganglions envahis (N0), pas d'autre traitement

# Guider le Traitement

## Des critères pour choisir les chimiothérapies conventionnelles

- MGMT (DNA-methyl transférase) et témozolomide (**Temodal**) efficace si enzyme de réparation inactive : détection en IHC et biologie moléculaire

## Des critères spécifiques pour adapter les thérapies ciblées

- **Immunohistochimie** (et/ou cytogénétique moléculaire in situ): **Her2/neu** et cancer du sein (**Trastuzumab - Herceptin<sup>®</sup>**)
- **Biologie moléculaire:**
  - KIT / PDGFRA et tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) (**Imatinib, Glivec<sup>®</sup>**),
  - K-ras et cancer du côlon (**inhibiteurs de l'EGFR, cetuximab, panitumumab**)
  - EGFR et cancer du poumon (**inhibiteurs de l'EGFR**)

## 1. Diagnostic

- Arguments morphologiques
- Arguments immunohistochimiques et moléculaires, le cas échéant (informations techniques)

## 2. Pronostic

- Facteurs histopronostiques: taille, extension locale, envahissement ganglionnaire, état des marges de résection, angioinvasion ...
- **pTNM**
- Autres facteurs: données moléculaires, facteurs prédictifs ...

## 3. Informations complémentaires

## 4. Intérêt d'une fiche standardisée (INCa)

- Standardiser les procédures
  - Compte rendu standardisé
- Vérifier la qualité des procédures techniques
  - Contrôles qualités (organisme national)
  - Accréditation
- Vérifier la qualité des diagnostics
  - Réseaux de double lecture pour certaines tumeurs malignes (tumeurs rares)

# Les rôles du pathologiste

## 1. Diagnostic

- Apporter la preuve du cancer
- Identifier, nommer et classer le cancer
- Contribuer à :
  - déterminer le stade évolutif (bilan d'extension)
  - évaluer le risque évolutif (pronostic)
- Aider à la prise en charge thérapeutique

## 2. Dépistage et prévention

- Diagnostiquer les lésions précancéreuses

## 3. Autres rôles

- Epidémiologie, santé publique
- Recherche translationnelle ou de transfert

- Identifier les lésions «précancéreuses»
  - Exemples
    - CIN, Cancer du col utérin
    - «Polypes» du côlon
- Evaluer la qualité de leur traitement
- Déterminer le mode de surveillance

# Les nouvelles responsabilités du pathologiste



- Epidémiologie
- Banques de tissus tumoraux (tumorothèques) à visée sanitaire et de recherche
- Aide à la recherche fondamentale et à la recherche translationnelle



## A RETENIR

Le rôle du pathologiste dans la prise en charge du cancer est fondamental

- Il apporte la preuve du cancer
- Il donne des orientations sur le pronostic du cancer
- Il guide les orientations thérapeutiques

Pour remplir son rôle, le pathologiste dispose d'outils techniques diversifiés et en évolution rapide



# Des questions

Michel RIVOIRE

michel.rivoire@lyon.unicancer.fr

**UE 19,  
cancérologie**

01/09/2020

