

Ronéotypeuse : Emeline chaugne
Ronéoelectrice : Arianne Coret
Pneumo
Version relue CDC 20/02/2012

**APPAREIL RESPIRATOIRE.
ANATOMIE PATHOLOGIQUE**

COURS 14 : PATHOLOGIE TUMORALE.

PLAN :

- I) Apports des différentes techniques
- II) Etude d'une pièce opératoire
- III) TNM
- IV) Principaux types de cancers et fréquences
- V) Surveillance des récidives et complications

Introduction :

Le cancer du poumon est un enjeu de santé publique important, avec plus d'un million de décès dans le monde chaque année. C'est le cancer le plus mortel.

Aux Etats-Unis, il y a eu une progression du cancer pulmonaire jusqu'à la fin des années 90 aussi bien chez les hommes que les femmes. On remarque ensuite une diminution très nette chez les hommes alors qu'il est toujours en progression chez la femme. 85% des cancers bronchiques de l'homme et de la femme sont liés au tabac aux USA.

En France, l'augmentation de la fréquence du cancer pulmonaire chez les hommes continue.

Chez les femmes, depuis les années 90 l'augmentation est dramatique. En effet, les femmes ont commencé, elles, à fumer dans les années 70 de façon intensive et on voit maintenant les conséquences pour cette génération. En Europe, 85% des cancers bronchiques des hommes sont liés au tabac, contre 70% chez les femmes. En revanche en Asie, beaucoup de cancers du poumon survenant chez la femme ne sont pas liés au tabac mais à des mutations particulières permettant de bénéficier de traitements spécifiques.

N Cigarettes par jour	Tx de mortalité F/NF	pour le tabac, les deux paramètres à prendre en compte sont la quantité mais aussi la durée d'exposition (le risque est multiplié par 6 pour une durée supérieure à 25 ans).
NF	1	
1-9	4,6	
10-19	8,6	
20-39	14,7	
> 40	18,7	

Où se localisent les cancers broncho-pulmonaires ?

Voies aériennes supérieures (cancers ORL)

Poumon où il peut avoir un siège

proximal au niveau des bronches

ou distal au sein du parenchyme alvéolaire

avec une extension

au niveau de la plèvre viscérale

au niveau du médiastin (espace délimité par les poumons le cœur et le diaphragme)

au niveau des ganglions locaux intraparenchymateux ou au niveau du médiastin

I) Apports des différentes techniques.

a) Techniques de prélèvements

Le diagnostic repose sur l'analyse anatomopathologique indispensable pour traiter un cancer. Suivant la localisation de la tumeur, différentes techniques peuvent être utilisées pour obtenir des prélèvements cellulaires ou tissulaires:

- Production d'une expectoration : analyse de crachat par exemple, pour rechercher des cellules tumorales ou des agents infectieux.
- Utilisation d'un fibroscope : utilisé et performant pour explorer les tumeurs de siège proximal. Geste toujours effectué par un pneumologue.
- Médiastinoscopie : effectuée par les chirurgiens quand il y a des soupçons d'envahissement des ganglions. Cela peut-être une contre-indication opératoire
- Si épanchement pleural, on peut effectuer une ponction et une biopsie pleurale à l'aiguille. Elles peuvent se dérouler au lit du malade.
- S'il y a de gros ganglions au niveau du médiastin, on peut faire une ponction transbronchique écho guidée.
- Ponction transthoracique/ Ponction trans-pariétale radioguidées pour les tumeurs de siège périphérique ou distal. Ce geste est effectué par un radiologue. Comme on introduit un peu d'air, il y a un risque de pneumothorax.
- Si on a un grand soupçon (sujet tabagique, altération de l'état général associés à un nodule pulmonaire suspecte) et qu'on n'a pas pu mettre en évidence le diagnostic par toutes ces techniques, on peut faire une thoracotomie exploratrice, où on va chirurgicalement sur la lésion.

Tous ces prélèvements vont permettre le diagnostic formel de malignité.

b) Le rôle du pathologiste

- établir le diagnostic, c'est-à-dire ici de confirmer la malignité.
- identifier le type histologique de cancer.
- établir un pTNM (p=pathologie) sur la pièce de résection chirurgicale (quand la chirurgie est possible)
- permet d'adapter le traitement.
- Rôle sur le contrôle de l'efficacité des traitements (chimiothérapies) donnés ainsi que sur les conséquences, car la chimiothérapie peut entraîner une baisse des défenses immunitaires entraînant des infections, des hémorragies, toxicité à un médicament ou bien encore mise en évidence d'une récurrence de la maladie...
- rôle de plus en plus important dans le ciblage thérapeutique : on établit des groupes de patients à partir de différents marqueurs de leur tumeur.

c) types de prélèvement reçus dans le département d'ACP.

Prélèvements faits par :

- fibroscopie :
 - o Aspirations bronchiques
 - o Brossage bronchiques
 - o biopsies bronchiques ou trans bronchiques
 - o lavages alvéolaires.

Il est intéressant de combiner ces techniques : par exemple lors d'une biopsie, on utilise l'aspiration à la fin de la procédure pour ramener des éléments détachés et sous la surface de la muqueuse biopsiée.

- médiastinoscopie
- Biopsie chirurgicale
- Pièces d'exérèse chirurgicales :

- Examen extemporané
- Dissection et prélèvements
- Compte-rendu histologique
- Classification TNM
- Ponction trans-pariétale

d) Techniques en anatomie cytopathologique.

Etapes de prise en charge au laboratoire :

- Enregistrement pour avoir une traçabilité du prélèvement.
- Etude cytologique, histologique (histologie classique ou examen extemporané)
- Compte-rendu

Cytologie :

=étude rapide, avec une réponse dans les 2 heures s'il y a une urgence (au contraire, tout ce qui est tissulaire nécessite une fixation préalable et il y a donc un délai de réponse de 24 heures environ pour les biopsies et 48h environ pour les pièces chirurgicales nécessitant une étape de macroscopie).

La cytologie utilise tout ce qui est aspiration ou liquide de prélèvement : aspiration bronchique, brosse bronchique, lavage broncho-alvéolaire, épanchement pleuraux, et les cytoponctions. La cytologie ne peut être conservée à long terme (pas plus d'un mois) sauf si on traite ces cellules comme un tissu : on centrifuge les cellules, on enlève le surnageant, on les fixe et on les ~~met~~ inclus dans la paraffine ce qui donne un cytobloc. C'est alors une étude histologique = microbiopsies. La cytologie est donc l'étude de cellules isolées, détachées de leur environnement et donc sans information sur l'architecture.

Les cellules sont directement étalées sur une lame en couche mince et colorées.. Ce n'est pas un examen très coûteux qui a tout de même un très bon rendement.

Ex : L'épanchement pleural, uni ou bilatéral, qui est recueilli au lit du malade le plus souvent, et où il existe différents types de liquide :

- infectieux
- hémorragique : les épanchements tumoraux sont plus volontiers hémorragiques
- Purulents.

Si le liquide est épais, on l'épale. S'il est moins épais, on le cytocentrifuge et on obtient des « pastilles ». Il est alors soit séché à l'air soit fixé et examiné avec 2 colorations standards :

- Le MGG : coloration traditionnelle pour les hématopathies (lymphomes, leucémies...) : « tumeurs liquides »
- Le papanicolaou : coloration classique des « tumeurs solides »

Histologie:

utilisée pour les tissus (biopsies, pièces chirurgicales...), et pour les culots de cellules qu'on a centrifugées (cf plus haut).

Etapes :

Le pneumologue :

- détecte des lésions par exemple au niveau des bronches et effectue des biopsies à l'aide d'un bronchoscope souple .
- Il prélève de préférence au niveau de l'implantation de la tumeur sur la muqueuse.

- Il met le prélèvement immédiatement dans un fixateur = formol , plus il est petit plus la fixation doit être rapide pour éviter la dessiccation.

Au laboratoire :

- Enregistrement et numérotation
- Mise en cassette
- Passage dans automates : déshydratation, bains d'alcool et de toluène (enlève les graisses) enfin enrobage dans paraffine liquide chaude puis inclusion dans bloc de paraffine refroidie/figée/durcit.
- Coloration : Pour l'histologie, la coloration standard est l'HES (Hématéine qui colore en bleu le noyau, Eosine qui colore en rose le cytoplasme et Safran qui colore en orange l'interstitium)

Sur une biopsie bronchique, on voit de la muqueuse formée de l'épithélium respiratoire et du chorion avec un peu de muscle lisse et quelques glandes à l'intérieur.

Dans les biopsies trans-bronchique, on traverse la paroi d'une bronche, pour obtenir du parenchyme pulmonaire.

Toutes les chaînes ganglionnaires du médiastin sont numérotées de 1 (partie supérieure le long de la trachée) à 09 (partie inférieure du médiastin). Les ganglions numérotés de 10 à 14 sont au intrapulmonaire.

Le progrès actuel est donc - d'obtenir des prélèvements diagnostic de la manière ~~les~~ la moins délétère possible pour les patients et donc de plus en plus petit d'où la nécessité d'avoir une bonne qualité de prélèvement.

II) Etude d'une pièce opératoire.

Dans ce type d'étude, il faut absolument sélectionner ~~ses~~ les prélèvements qui doivent être analysés.

Pour cela on peut effectuer plusieurs types d'examen

- Examens extemporanés
- Etude de type « sémiologique » :
 - o Macroscopique
 - o Microscopique
 - o Rédaction d'un compte rendu diagnostic.

a) L'examen extemporané

Pratiquement dans toutes les exérèses pulmonaires il y a un examen extemporané. Celui-ci s'effectue sur le tissu frais durci par congélation à -20°C. C'est une analyse très rapide (15minutes). Cet examen extemporané ne peut être demandé par le chirurgien que si la réponse va modifier son geste en per opératoire.

Il est utilisé par exemple :

- Comme preuve diagnostic pour savoir si c'est la lésion est tumorale (lobectomie et curage ganglionnaire) ou infectieuse.
- En cas de suspicion de métastases intra thoracique.
- Pour connaître l'état des limites par exemple sur la recoupe chirurgicale sur la bronche

La morphologie des prélèvements congelés n'est pas toujours belle, cet examen est donc beaucoup moins fiable que l'examen définitif sur techniques classiques (risque d'erreur de 5% suivant les séries). De plus, il induit des altérations tissulaires définitives.

Attention : ce n'est pas une méthode de diagnostic rapide, il est effectué juste pour orienter le geste du chirurgien.

b) L'examen macroscopique :

La pièce opératoire est analysée à l'état frais. On peut faire non seulement de la morphologie, mais on peut également congeler du tissu :

- Pour une recherche microbiologique ultérieure
- Pour de la biologie moléculaire, de la génétique

Elle est fixée dans du formol

Points importants :

- situer la lésion : distale, proximale
- sa taille, sa consistance, son aspect,
- les limites de la résection
- lésions à distance.
- Sélection des prélèvements à inclure dans les blocs, Il faut prélever :
 - o Dans la tumeur
 - o A cheval sur la plèvre(modification du TNMsi la plèvre est envahi)
 - o Dans le parenchyme à distance
 - o Attention à bien prélever tous les ganglions

tout cela dans le but d'établir le TNM.

Le poumon est le premier site de cancer primitif mais est également un très grand site de cancer secondaire (métastases). D'où la très grande importance des renseignements cliniques du patient avec l'histoire de la maladie et les antécédents en particulier de cancer.

c) Techniques complémentaires.

En plus des colorations standards, on ~~peut~~ peut effectuer d'autres techniques complémentaires:

- Des colorations spéciales pour rechercher une sécrétion de mucus par exemple
- L'immunohistochimie ~~qui~~ avec des anticorps permettant de révéler certaines caractéristiques des cellules permettant de mieux classer les cancers.
- L'hybridation in situ, utilisée surtout pour la recherche de virus
- Techniques de FISH et de CISH : pour voir s'il y a des translocations et permettre un ciblage thérapeutique
- La microscopie électronique quasiment plus utilisée.

Tous ces prélèvements enfin peuvent être stockés et constituent des biothèques et tumorothèques, soit avec des tissus congelés, soit des tissus inclus en paraffine.

d) Diagnostic et synthèse.

après l'analyse microscopique du pathologiste, le clinicien reçoit un compte-rendu qui :

- Affirme le diagnostic de malignité
- Donne des éléments pronostiques : type histologique/différenciation

pTNM (si exérèse chirurgicale)

- Permet d'établir la thérapeutique après concertation ne RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.
- Rédige un compte rendu où doit figurer dans la conclusion :
- Le type d'exérèse (ex : lobectomie, pneumonectomie)
 - o Le coté et le siège proximal ou distal
 - o La taille de la tumeur dans son plus grand diamètre
 - o Son type histologique
 - o L'envahissement de la plèvre ou pas : T
 - o L'état des recoupes chirurgicales
 - o La présence d'un reliquat tumoral ou non : R
 - o L'envahissement de ganglions proximaux (chaînes ganglionnaires 10 à 14): N1
 - o L'envahissement de ganglions médiastinaux : (chaînes ganglionnaires 02 à 09): N2
 - o La présence d'une autre tumeur et son type histologique
 - o L'état du parenchyme pulmonaire à distance

III) Le TNM

Classification internationale

T : extension de la tumeur primitive (de 0 : pas de tumeur primitive ; T4 non opérable(à partir du moment où le cancer est trop disséminé, cela ne sert plus à rien d'enlever la tumeur primitive,, on a donc recours à la chimiothérapie ; Tis : carcinome in situ, qui n'a pas passé la membrane basale) : le T conditionne le traitement a faire.

N : nombre et siège des ganglions envahis (de N0, pas de gg envahis à N3)

M : métastases à distance (de 0 : pas de métastases à 1)

Le stade x (par exemple Tx, Nx ou Mx) désigne un stade non déterminé.

Cela permet d'établir un stade, c'est un élément majeur du pronostic qui conditionne la mise en place ou non d'un traitement complémentaire

Le cTNM est un TNM établi par les cliniciens.

Le pTNM est établi par des pathologistes, sur des pièces opératoires, il est différent du cTNM :

- Il est plus précis, par exemple, Il évalue
 - o si les ganglions sont métastatiques ou non
 - o Si on a un envahissement de la plèvre microscopique
 - o la résection :
 - R1 : résection incomplète repérée microscopiquement (pathologiste)
 - R2 : résection incomplète repérée macroscopiquement (chirurgien)

IV) Principaux types de cancers.

Classification histologique :

Elle a été établie par l'OMS, c'est une convention internationale elle permet donc des études multicentriques

Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer chez l'homme ? Chez la femme la première cause reste le cancer du sein, mais ce dernier se traite de mieux en mieux, dans certains pays le cancer du poumon devient la première cause de décès par cancer chez la femme.

Les cancers bronchopulmonaires peuvent être de siège soit

- Proximal : nodule ou masse au niveau des bronches
- Distal : donnent de petits nodules périphériques, au niveau des bronchioles et des alvéoles.

Avant une majorité de cancer étaient de siège central/ proximal et donc très bruyants sur le plan clinique (surtout chez les gros fumeurs), la tumeur se situant au niveau des bronches, entraînant une obstruction et des infections, de la toux, des hémoptysies, la symptomatologie est bruyante et de ce fait le diagnostic est fait assez tôt, l'hémoptysie inquiétant le patient qui consulte rapidement. actuellement, on observe de plus en plus de tumeurs de siège distal, qui sont beaucoup plus silencieuses. En effet il n'y a pas d'innervation au niveau du parenchyme pulmonaire, ce n'est donc pas douloureux. Cela peut éventuellement boucher une petite bronche mais ce n'est pas très gênant sur le plan respiratoire. La douleur ne survient que lorsque la tumeur atteint la plèvre, et le cancer est déjà à un stade avancé.

L'augmentation de survenue des tumeurs distales est en partie liée à la façon de fumer. En effet, suite à des campagnes de prévention tabagique dans les années 70, les modifications surviennent dans le mode d'inhalation du tabac. On note l'apparition du filtre, et des cigarettes dites « légères » ce qui entraîne les fumeurs à inspirer plus profondément la fumée avec une apnée plus longue, favorisant le dépôt de particules beaucoup plus profondément dans le parenchyme pulmonaire. En revanche, il y a moins de tumeurs de siège proximal.

- Classement des cancers (tumeur maligne).

Plusieurs « grandes familles » :

- **Épithéliales** : carcinome avec 2 sous-groupes :
 - o Au dépens des épithélium de revêtement : ex épithélium malpighien=> **carcinome épidermoïde**
 - o Au dépens des muqueuses ou tissus glandulaires=>**adénocarcinome**
- **Tissu conjonctif** : Sarcome
- Autres : Lymphomes, Mélanomes etc

Au niveau du poumon, il n'y a pratiquement que des carcinomes, les sarcomes sont exceptionnels comme tumeurs primitives des poumons. En revanche, il peut y avoir des tumeurs secondaires métastatiques de tumeurs conjonctives malignes d'un autre site.

Pourquoi alors que les bronches sont naturellement constituées d'un épithélium cillé, y-a-t'il autant de développement de carcinomes épidermoïdes ?

Avant qu'il y ait un carcinome épidermoïde, la muqueuse respiratoire se modifie : chez les sujets fumeurs, au début l'épithélium est cilié glandulaire puis se modifie, il va être en métaplasie malpighienne mais va rester très régulier. Du fait de l'agression chronique du tabac, il va y avoir des phénomènes de dysplasie au début non sévère de bas grade (réversibles) mais qui va passer graduellement d'une dysplasie de bas grade à une dysplasie de haut grade puis à un carcinome in situ (n'a pas franchi la membrane basale) et enfin à un carcinome épidermoïde invasif.

Il y a 4 grandes catégories de carcinomes pulmonaires :

- Carcinome à petites cellules (15-20% des cancers): extrêmement agressif, qui bénéficie d'un traitement de chimiothérapie particulier, ne relève pas de la chirurgie, plutôt proximal.
- Carcinome épidermoïde de siège également proximal
- Adénocarcinome (glandulaires) plutôt de siège distal
- Carcinome à grandes cellules sans caractère de différenciation permettant de les classer en carcinome épidermoïde ou glandulaire (adénocarcinome)

Ces trois dernières catégories sont regroupées sous le terme de carcinome NON à petites cellules et constituent 75% des cancers pulmonaires) : peuvent être opérables. Mais 70% environ d'entre eux sont diagnostiqués à un stade tardif et donc non opérables et la survie est de 15% à 5 ans. Ils

peuvent être centraux(le plus souvent épidermoïdes) ou périphériques(le plus souvent des adénocarcinomes).

L'adénocarcinome et les formes périphériques sont actuellement de plus en plus fréquents dans le monde.

Classification des pathologies :

Les carcinomes sont souvent très hétérogènes et surtout les adénocarcinomes, très polymorphes d'où l'intérêt de plusieurs prélèvements.

Pour affirmer un cancer il faut avoir :

- Une désorganisation architecturale
- Des éléments de destruction et d'envahissement des tissus
- des caractéristiques cellulaires de malignité au niveau du noyau et du cytoplasme.

Aide importante des techniques d'immunohistochimie :

Le TTF1 qui est un facteur de transcription qui marque les noyaux des cellules tumorales des adénocarcinomes primitifs du poumon.

Définition de la lymphangite carcinomateuse : dissémination de cellules tumorales dans le réseau lymphatique

A RETENIR :

Suivant la topographie de la tumeur dans le poumon, il y a des modes de prélèvement différents et des différences de sensibilité de ces méthodes. L'importance des critères cytologiques et histologiques pour affirmer le cancer d'où l'importance d'avoir des échantillons de taille suffisante et de bonne qualité est primordiale. Une fixation correcte avec de bons renseignements cliniques sont indispensables.

Dans la prise en charge du patient le pathologiste est indispensable il pose le diagnostic, établit un classement TNM, intervient dans la mise en place des traitements et dans la surveillance des complications. Il étudie également l'expression de plus en plus de marqueurs permettant de proposer des traitements plus personnalisés et mieux adaptés.

Pas de lames à l'examen.