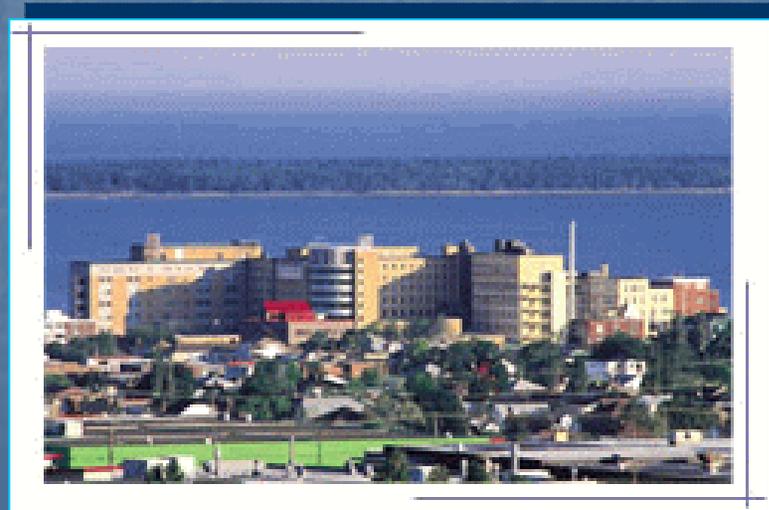


Nouveautés en pathologie mammaire et lymphoïde

Sylvain Mailhot M.D.

Centre hospitalier régional de santé et services
sociaux de Rimouski







Nouveautés en pathologie mammaire et lymphoïde

■ Pathologie mammaire

- Définition des « plasies »
- Biopsie au trocart du sein
- Concept de DIN
- Ganglion sentinelle
- Marqueurs biologiques (HER2, ER, PR)

■ Pathologie lymphoïde

- Classification des néoplasies lymphoïdes B (OMS 2008)
- Nouveautés sur le diagnostic de myélome
- Biopsie au trocart d'une adénopathie

Prétest

Lequel des ces processus est irréversible

- Hyperplasie
- Métaplasie
- Néoplasie
- Cancéroplasie

C'est le temps de répondre !

Lequel de ces diagnostics sur une
biopsie au trocart du sein ne
nécessite pas une excision

- Papillome
- Carcinome lobulaire in situ
- Cicatrice radiaire
- Mucocèle

C'est le temps de répondre !

Concernant les récepteurs hormonaux, laquelle de ces affirmations est fausse

- Une tumeur est hormodépendante si plus de 10% des cellules sont positives pour ER et/ou PR
- Ils sont des facteurs pronostiques importants
- Ils sont des facteurs prédictifs importants
- Jusqu'à 85% des carcinomes mammaires sont hormonodépendants

C'est le temps de répondre !

Laquelle de ces affirmations concernant le ganglion sentinelle est vraie

- Sa recherche est rarement indiqué pour un cancer du sein
- Une mastectomie antérieure ipsilatérale est une contre-indication à sa recherche
- La présence d'une micrométastase ne nécessite pas un évidement ganglionnaire
- Il est par définition unique

C'est le temps de répondre !

Concernant les lymphomes laquelle de ces affirmations est vraie

- La classification 2008 de l'OMS a simplifié considérablement le nombre d'entités
- Le lymphome du manteau à été déboutonné (disparu !)
- Plusieurs nouvelles entités sont sites dépendants (ex: jambe, médiastin, etc)
- De plus en plus de pathologistes se sentent à l'aise avec les lymphomes

C'est le temps de répondre !

Concernant les néoplasies plasmocytaires laquelle de ces affirmations est vraie

- L'entité "MGUS" n'existe plus dans la classification OMS 2008
- L'atteinte systémique (CRAB) est cruciale pour poser le diagnostic de myélome multiple
- Une plasmocytose polyclonale > 30% est généralement associée à des lésions lytiques
- Le pourcentage de plasmocytes est un des critères utilisés pour la définition d'un myélome multiple

C'est le temps de répondre !

Concernant la biopsie au trocart d'une adénopathie laquelle de ces affirmations est fausse

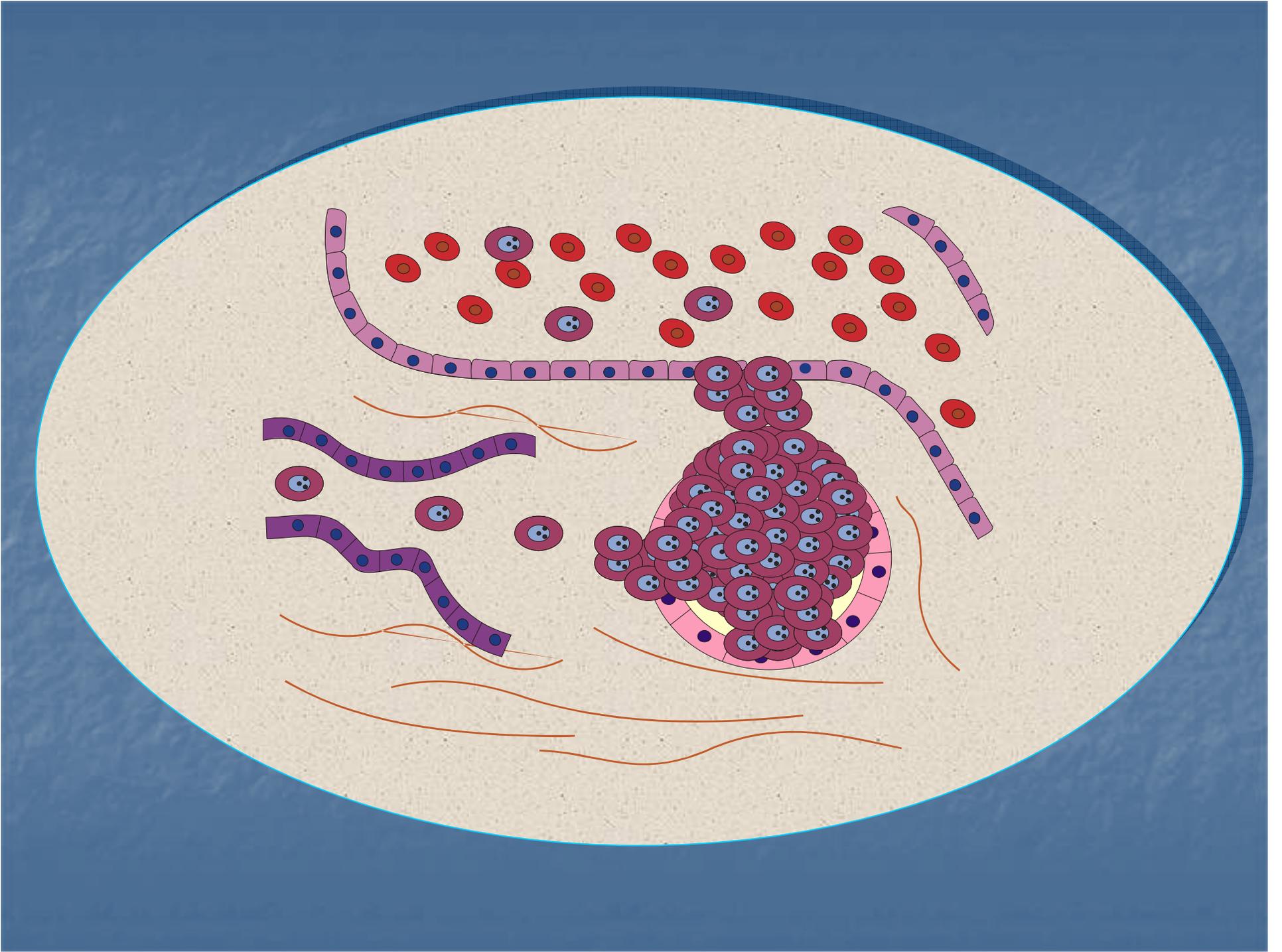
- La biopsie au trocart peut manquer une maladie de Hodgkin
- Il est possible de faire plusieurs études moléculaires / immunohistochimiques
- Il est souvent possible de déterminer l'origine d'un carcinome métastatique
- Si un lymphome est présent, une biopsie excisionnelle est normalement nécessaire par la suite pour confirmer le diagnostic

C'est le temps de répondre !

Nouveautés en pathologie mammaire

Définition des « plasies »

- **Hyperplasie**: prolifération cellulaire réversible secondaire à un stimulus physiologique ou pathologique
- **Métaplasie**: transformation adaptative réversible d'un tissu cellulaire différencié en un autre tissu cellulaire différencié
- **Néoplasie**: prolifération cellulaire irréversible autonome qui peut être bénigne ou maligne
 - Néoplasie maligne (**Cancer**): envahissement local avec destruction de l'organe et/ou envahissement à distance (**métastase**)
 - Néoplasie maligne non infiltrante (**Cancer In situ, Pré-cancer**)
- **Dysplasie**: beaucoup de définitions selon l'organe !
 - Sein = changements fibro-kystiques



Biopsie au trocart du sein

Biopsie au trocart du sein

Généralités

- Sensibilité (> 95% si guidée en radiologie)
- Spécificité (> 99%)
- Permet de faire la distinction entre un cancer infiltrant et in situ
- Permet de préciser la nature d'une lésion avec microcalcifications
- Permet de faire des études immunohistochimiques ou moléculaires complémentaires

Biopsie au trocart du sein

Lésions ne nécessitant pas d'exérèse chirurgicale

1. **ATTENTION**: éliminer échantillonnage inadéquat (corrélation clinico-radiologique)
2. **ATTENTION**: dans les cas d'une biopsie pour microcalcifications, le pathologiste doit vous mentionner si elles ont été visualisées ou non

Biopsie au trocart du sein

Lésions ne nécessitant pas d'exérèse chirurgicale

- Métaplasies diverses sans atypies
- Hyperplasies diverses sans atypie
- Fibrose avec ou sans kystes
- Adénoses diverses
- Modifications fibrokystiques / dysplasie sans atypies
- Nécrose adipeuse
- Adénomes diverses / fibroadénomes typiques

Biopsie au trocart du sein

Lésions nécessitant une exérèse chirurgicale

Lésions malignes

1. Cancer infiltrant (peu importe le type)
2. Carcinome canalaire in situ
3. Carcinome lobulaire in situ pléomorphique

Lésions pouvant être associées à un cancer

1. Hyperplasie canalaire atypique
2. Cicatrice radiaire
3. Papillome / Tumeur papillaire
4. Mucocèle
5. Fibroadénome avec hypercellularité du stroma / Tumeur phyllodes

Toutes les lésions que le pathologiste vous dit d'enlever !

Biopsie au trocart du sein

Lésions nécessitant une exérèse chirurgicale (controverse)

1. Atypies épithéliales planes / Métaplasie cylindrique atypique
2. Hyperplasie lobulaire atypique / carcinome lobulaire in situ

Tendance à ne pas exciser ces lésions et seulement les considérer comme un marqueur de risque augmenté de cancer dans les deux seins

Biopsie au trocart du sein

Microcalcifications

- ★ Phénomène fréquent dans le sein
- ★ Jusqu'à 30% sont associées à un cancer / précancer
- ★ Le radiologiste biopsie celles qu'il considère à risque
- ★ Le pathologiste doit les identifier !

Biopsie au trocart du sein

Microcalcifications: Rx Bx



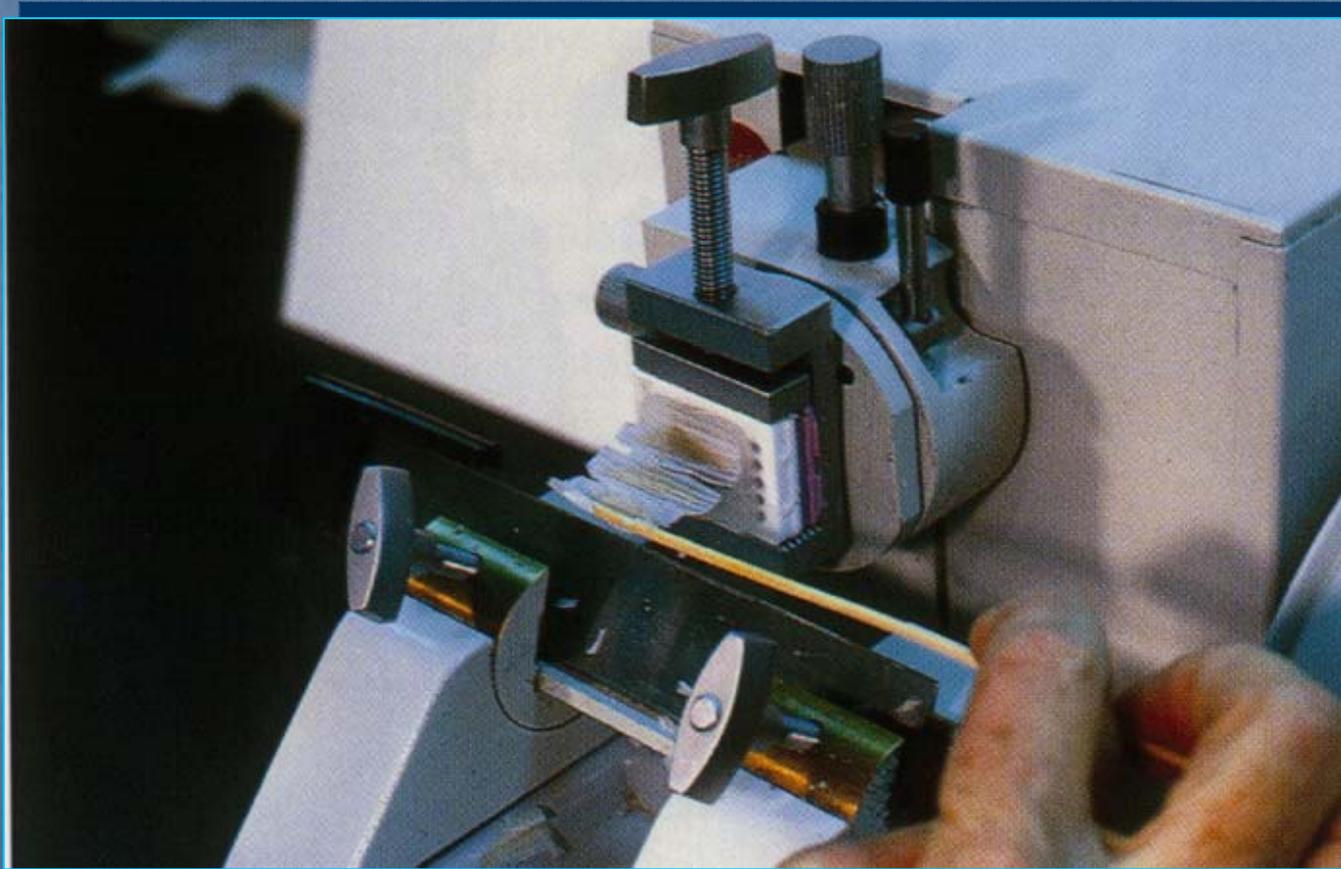
Biopsie au trocart du sein

Microcalcifications: protection du spécimen en pathologie



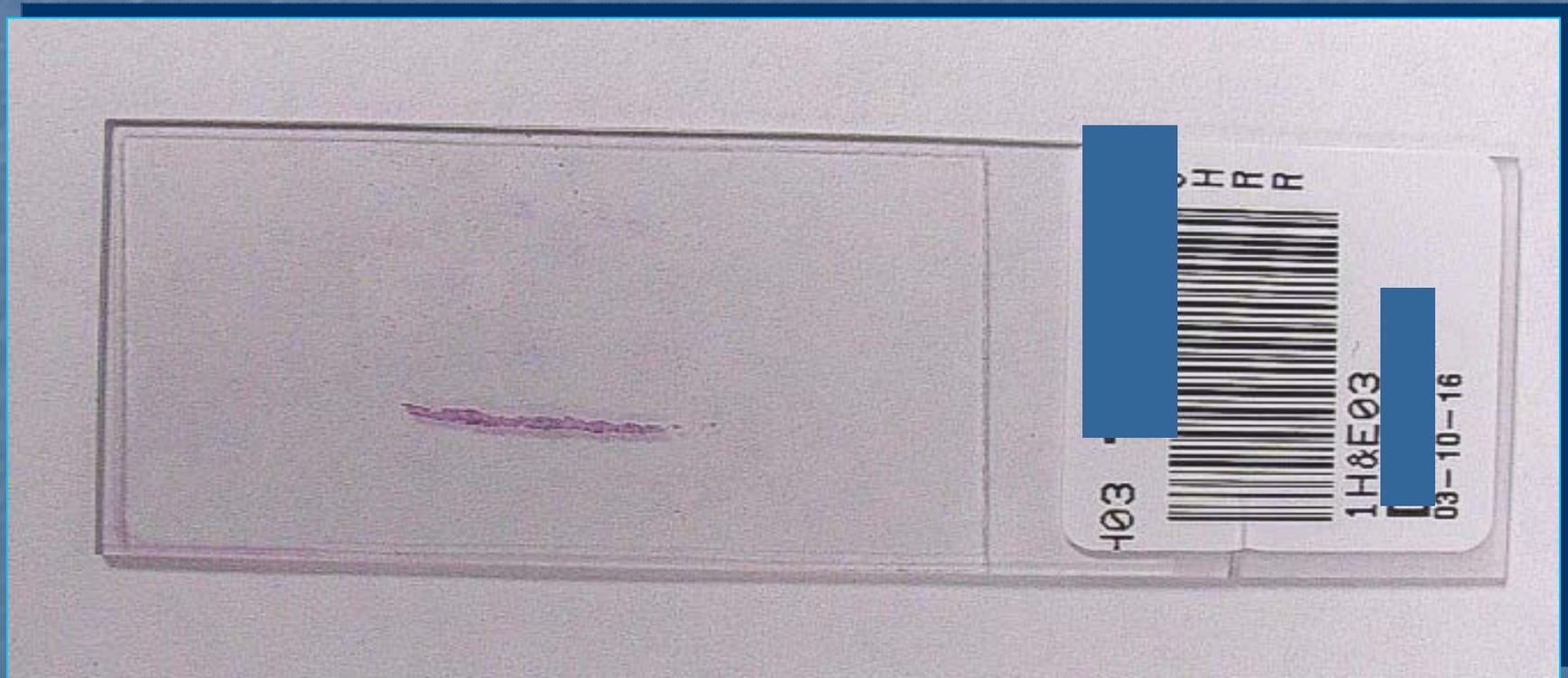
Biopsie au trocart du sein

Microcalcifications



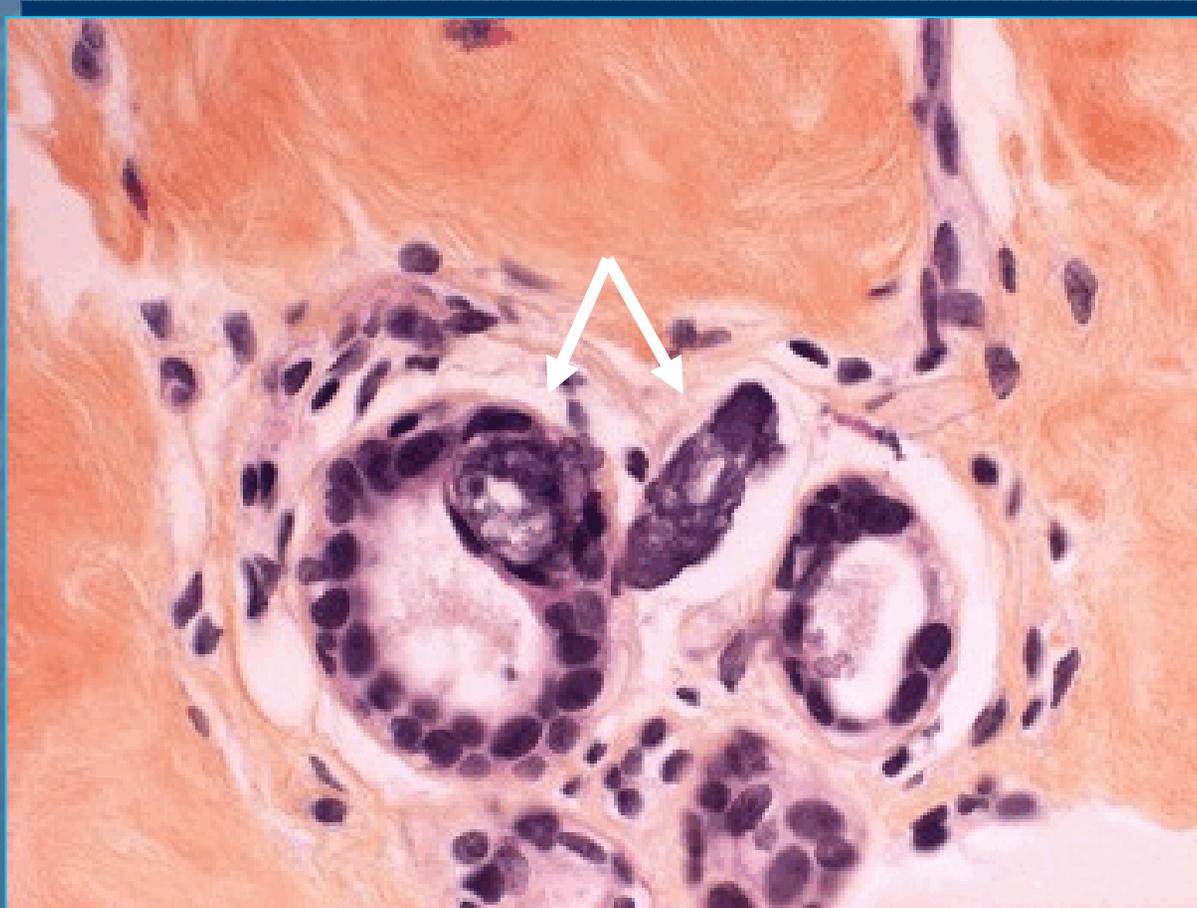
Biopsie au trocart du sein

Microcalcifications



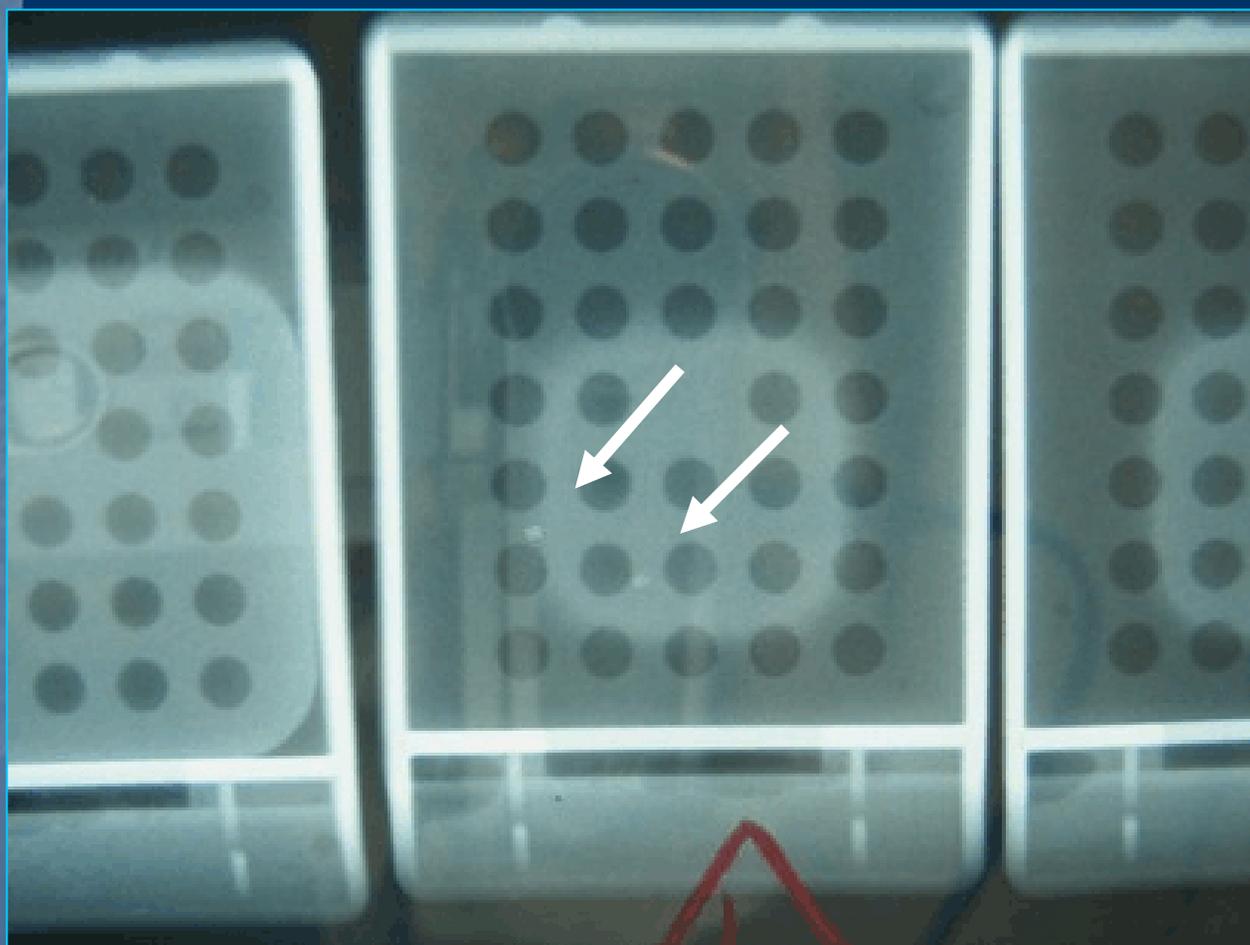
Biopsie au trocart du sein

Microcalcifications: identification



Biopsie au trocart du sein

Microcalcifications: Rx blocs



**Concept de DIN
(Ductal intraepithelial neoplasia)**

DIN

Pourquoi ?

- Le dysfonctionnement cellulaire est continu et non dichotomique (cancer Vs pas cancer)
- Il serait préférable de conserver le terme cancer pour les néoplasies malignes infiltrantes
- L'hyperplasie atypique est néoplasique
- Pourquoi pas faire comme pour les autres organes (CIN, PIN, VIN, etc.)

DIN

Classification

- DIN 1a: atypies épithéliales planes / métaplasie cylindrique atypique
- DIN 1b: hyperplasie intracanalalaire atypique
- DIN 1C: carcinome canalaire in situ grade 1
- DIN 2: carcinome canalaire in situ grade 2
- DIN 3: carcinome canalaire in situ grade 3

Marqueurs biologiques
récepteurs hormonaux
HER2

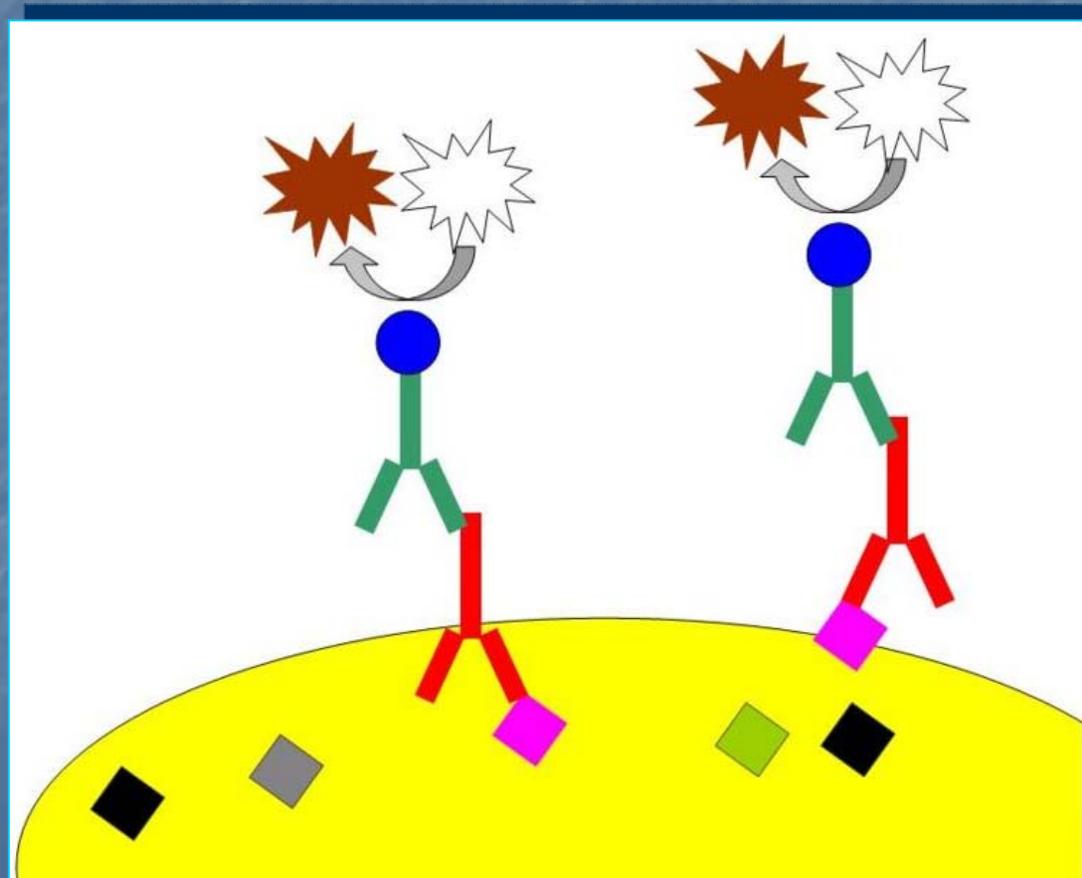
Récepteurs hormonaux

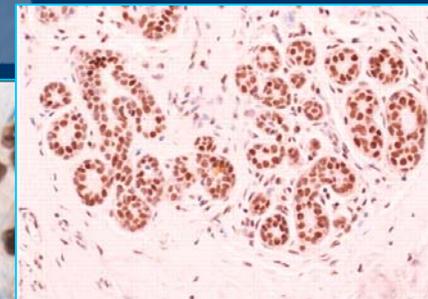
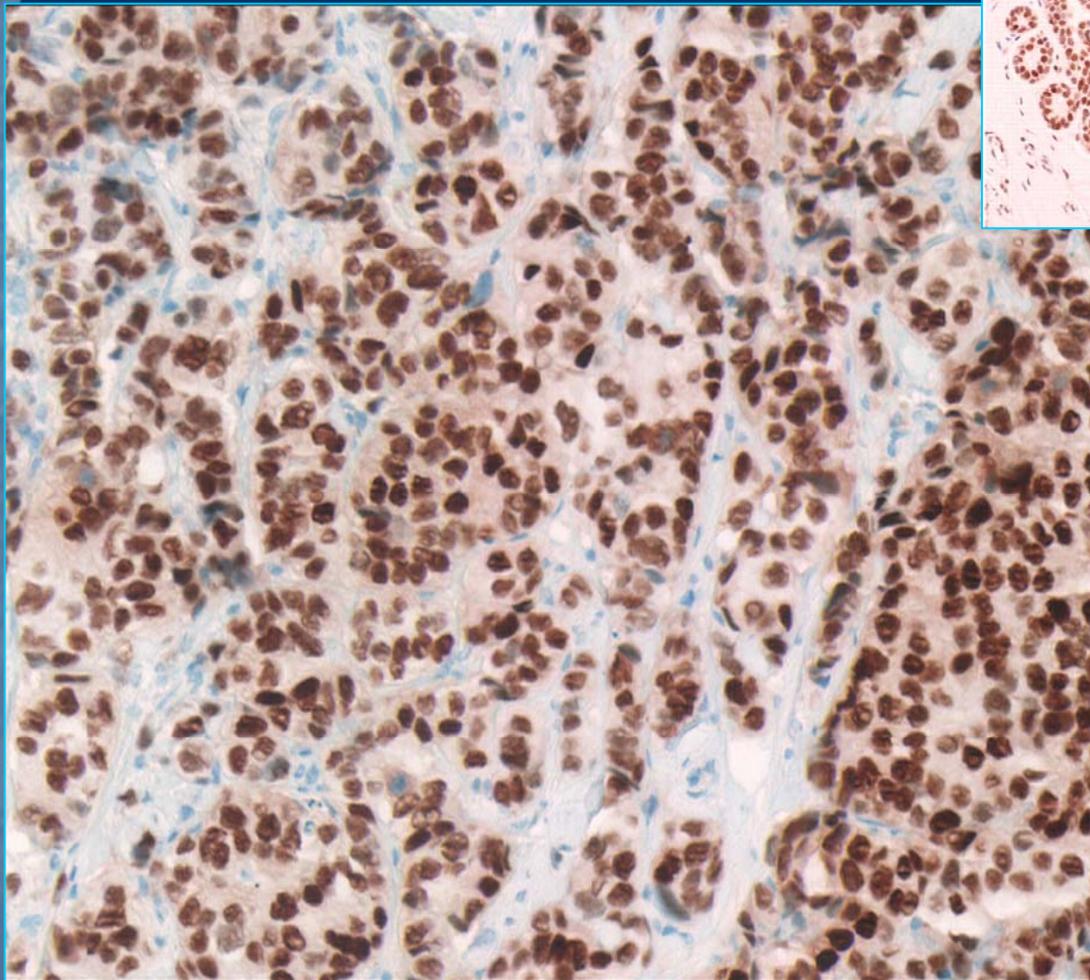
Généralités

- Marqueurs pronostics (ER+PR+ > ER+PR- > ER-PR-)
- Marqueurs prédictifs pour l'hormonothérapie (carcinome infiltrant et in situ)
- Taux de positivité variable selon la méthodologie utilisée (ad 85% pour ER, ad 70% pour PR)
- Maintenant uniquement fait par immunohistochimie

Récepteurs hormonaux

Immunohistochimie





Récepteurs hormonaux

Problèmes

- Préservation non homogène des tissus (Ag)
- Diverses techniques immunohistochimiques avec sensibilité variable
- Critères d'interprétation variables selon le centre / pathologiste
- Reproductibilité sous optimums démontrée par plusieurs études (dont une au Québec ...)

Récepteurs hormonaux

Solutions

- Uniformisation des fixateurs et temps de fixation
- Uniformisation / automatisation de la technique
- Uniformisation des critères d'interprétation (1% 1+ = Pos)
- Amélioration des contrôles internes de qualité
- Participation à des contrôles externes de qualité
- Centraliser l'expertise

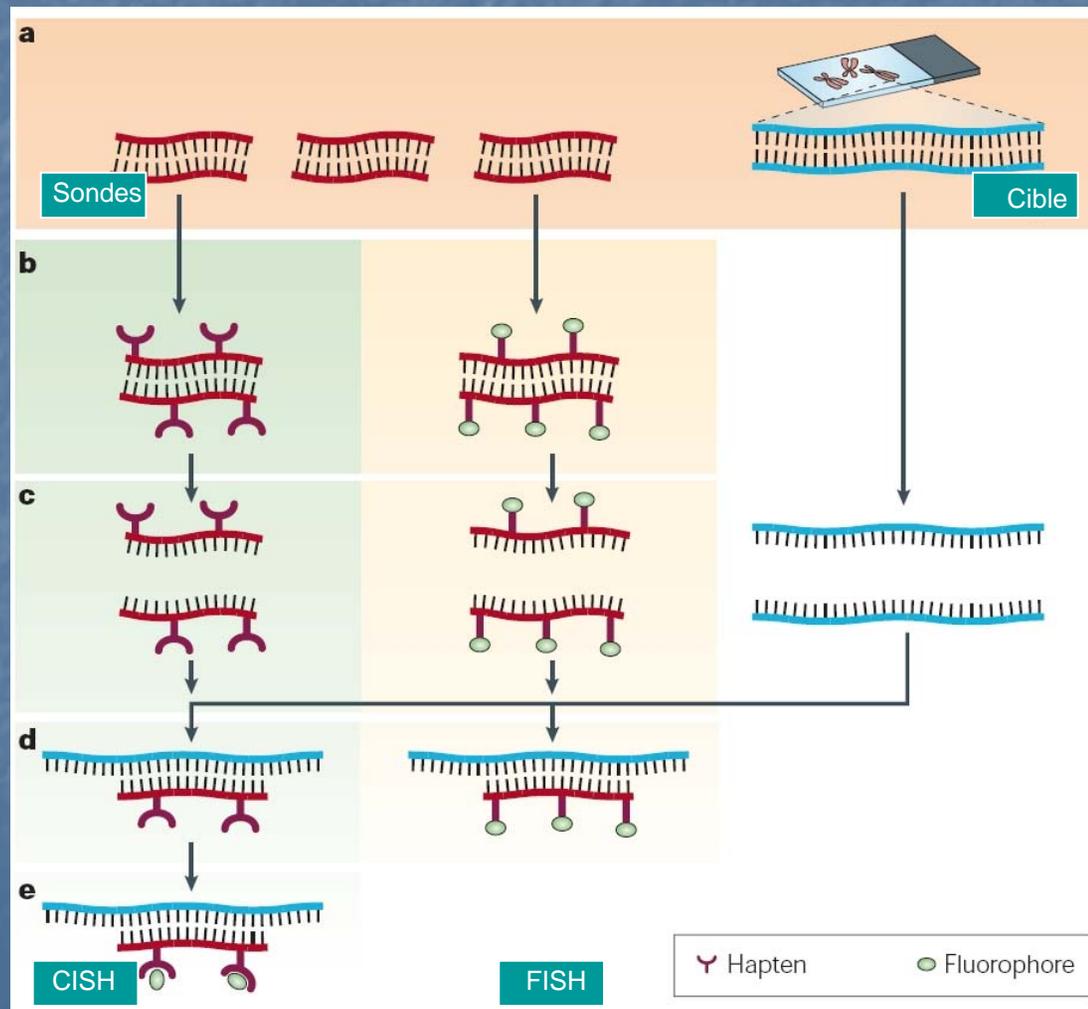
HER2

Généralités

- Facteur prédictif pour l'Herceptin®
- Facteur pronostique (faible)
- Taux de positivité (environ 15% en dépistage)
- Deux méthodologies:
 - Immunohistochimie
 - Hybridation in situ (FISH, SISH, CISH)

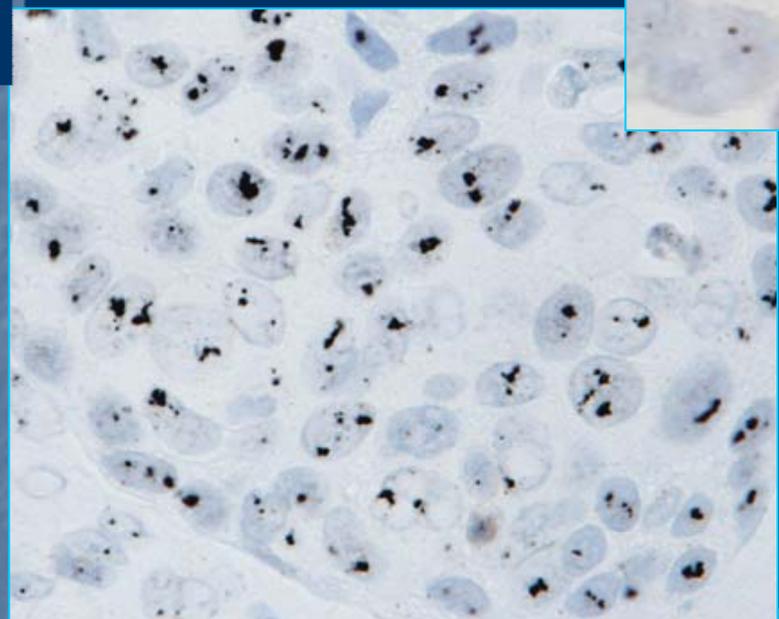
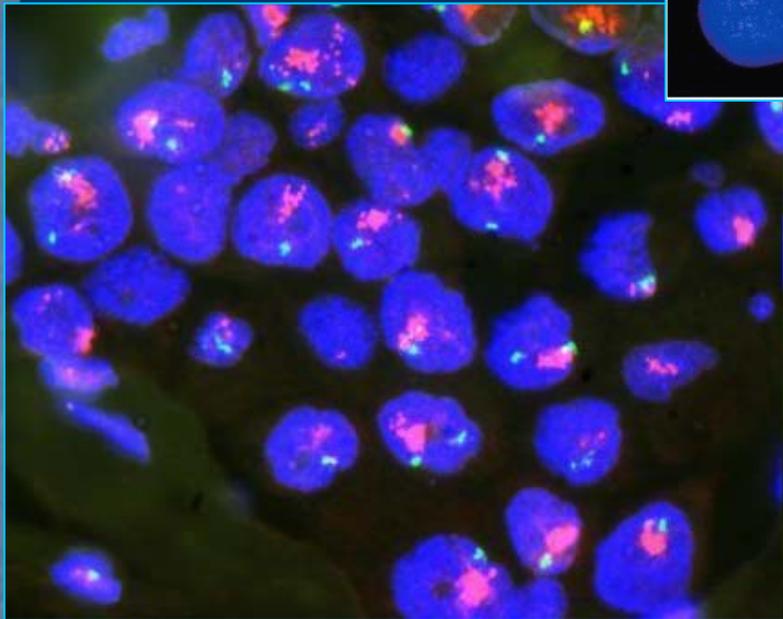
HER2

Hybridation in situ



HER2

Hybridation in situ (FISH et SISH)



HER2

Problèmes

- Similaires à ER & PR pour l'immunohistochimie
 - Absence d'un contrôle interne positif
- Hybridation in situ moins problématique, mais plus compliquée, plus dispendieuse, moins accessible
 - Considérée la méthode étalon

HER2

Solutions

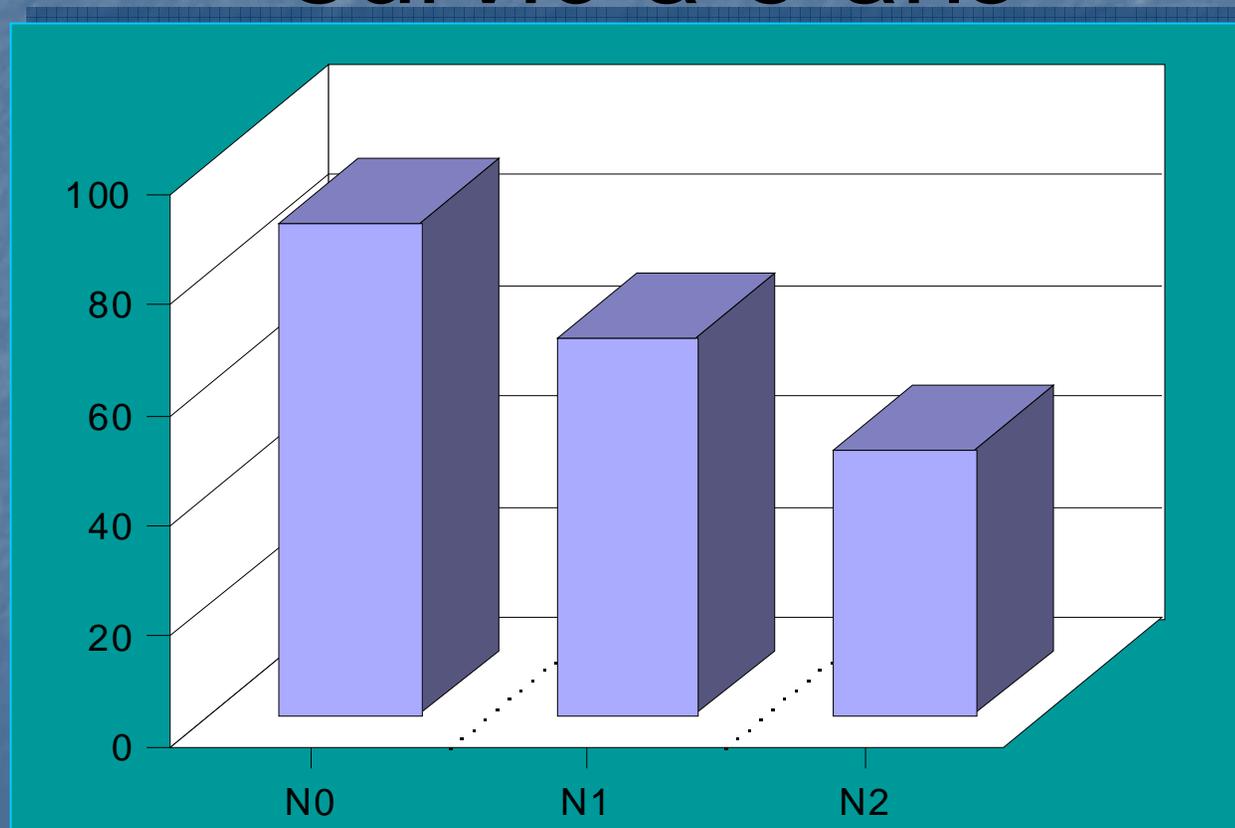
- Uniformisation des fixateurs et temps de fixation
- Uniformisation / automatisation de la technique
- Uniformisation des critères d'interprétation (0+ et 1+ = Neg; 2+ = équivoque; 3+ = positif)
- Amélioration des contrôles internes de qualité
- Participation à des contrôles externes de qualité
- Centraliser l'expertise
- Rendre le FISH / SISH accessible à toutes les patientes ! (opinion personnelle)

Ganglion sentinelle



Importance d'une atteinte ganglionnaire

Survie à 5 ans



Complications d'un évidement ganglionnaire

Lymphoedème

Infection

Dommmage nerveux

Troubles de mobilité du bras

Sarcome



Ganglion sentinelle

Théorie de base

- Le drainage lymphatique s'effectue d'une façon

- La réaction initiale sentinelle,

Ganglion sentinelle négatif =

Région ganglionnaire négative =

Pas d'évidement ganglionnaire

- Ce ganglion sert de filtre pour les cellules néoplasiques

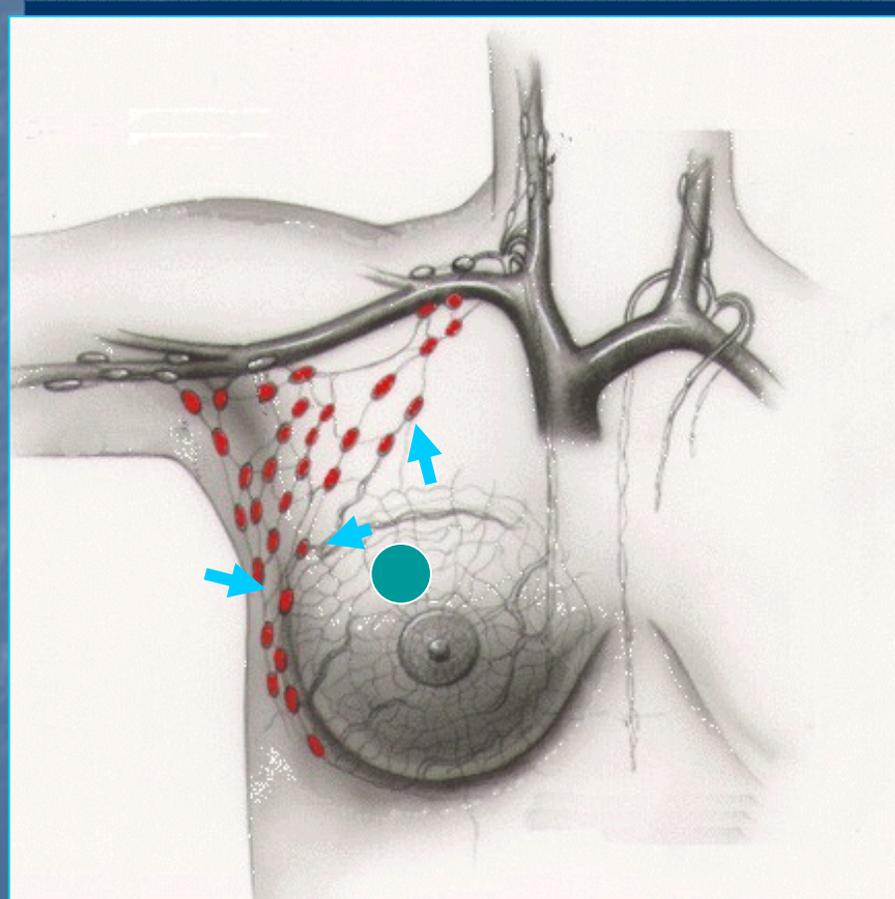
Ganglion sentinelle

Historique: 1951

- Dr Gould
- Cancer d'une parotide
- Ganglion sentinelle trouvé d'une façon anatomique

EURÉKA

Ganglion sentinelle



Ganglion sentinelle

Historique: 1985 -

Ganglion sentinelle trouvé à l'aide d'un traceur:

- Dr Cabanas: cancer du pénis
- Dr Morton: mélanome
- Dr Guiliano: cancer du sein

Ganglion sentinelle

Indications

- Carcinome infiltrant
- Carcinome in situ de haut grade extensif (controverse)

Ganglion sentinelle

Contre-indications

- Ganglion connu métastatique
- Mastectomie antérieure
- Ganglion(s) palpable(s) (relatif)

Ganglion sentinelle

Trouver le ganglion sentinelle

- Traceur radioactif
- Traceur coloré



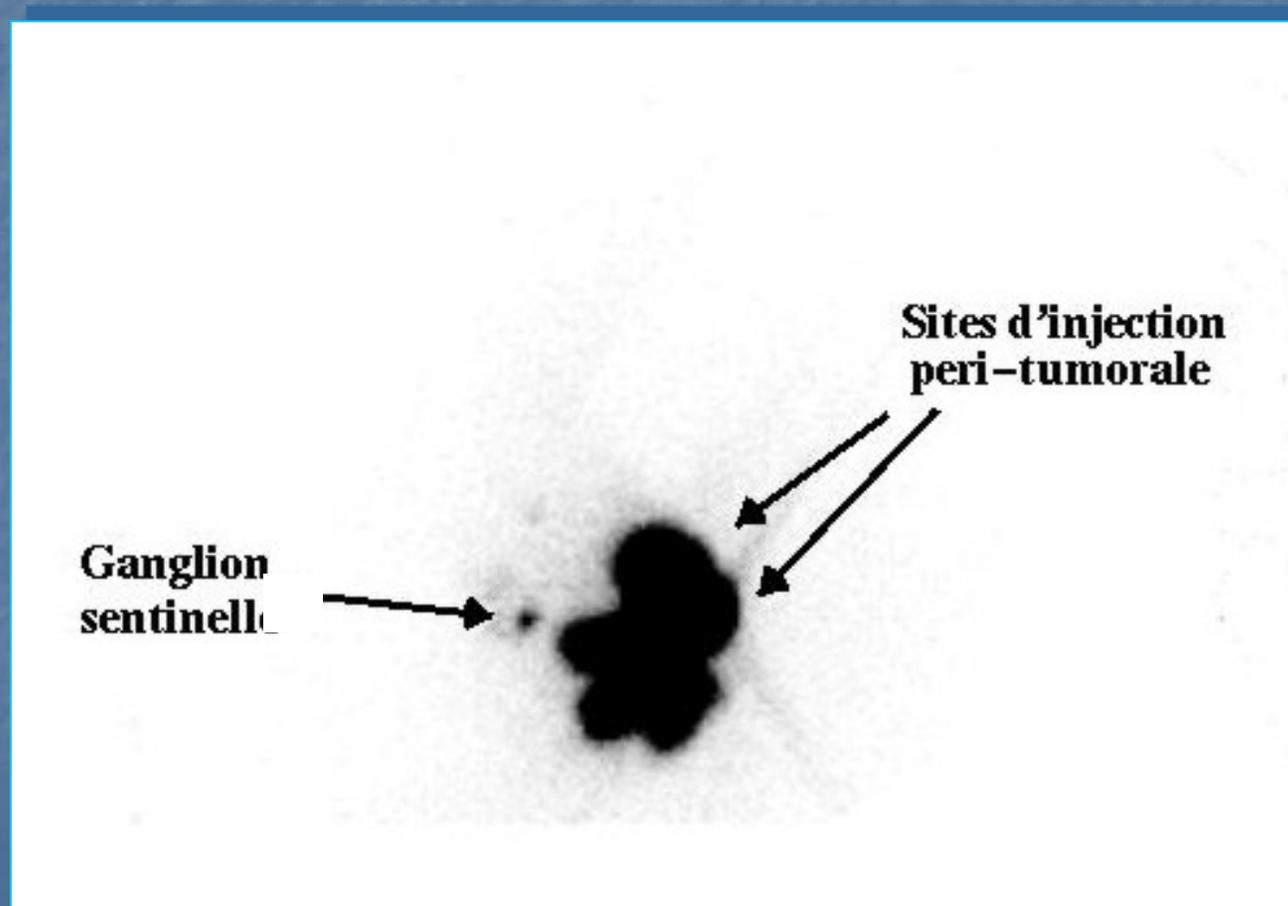
Ganglion sentinelle

Trouver le ganglion sentinelle



Ganglion sentinelle

Trouver le ganglion sentinelle



Ganglion sentinelle

Trouver le ganglion sentinelle



Ganglion sentinelle

Trouver le ganglion sentinelle



Ganglion sentinelle

Trouver le ganglion sentinelle



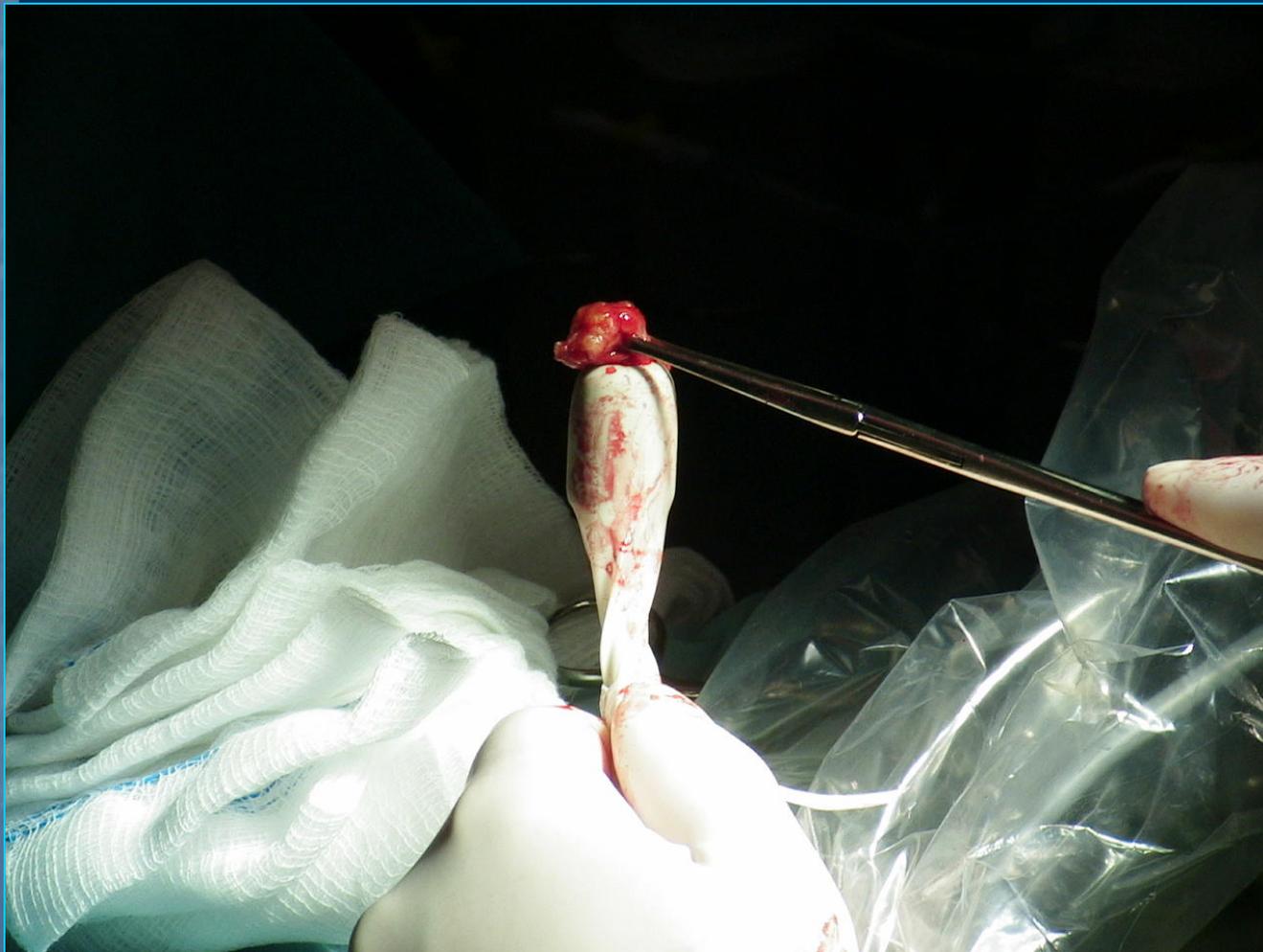
Ganglion sentinelle

Trouver le ganglion sentinelle



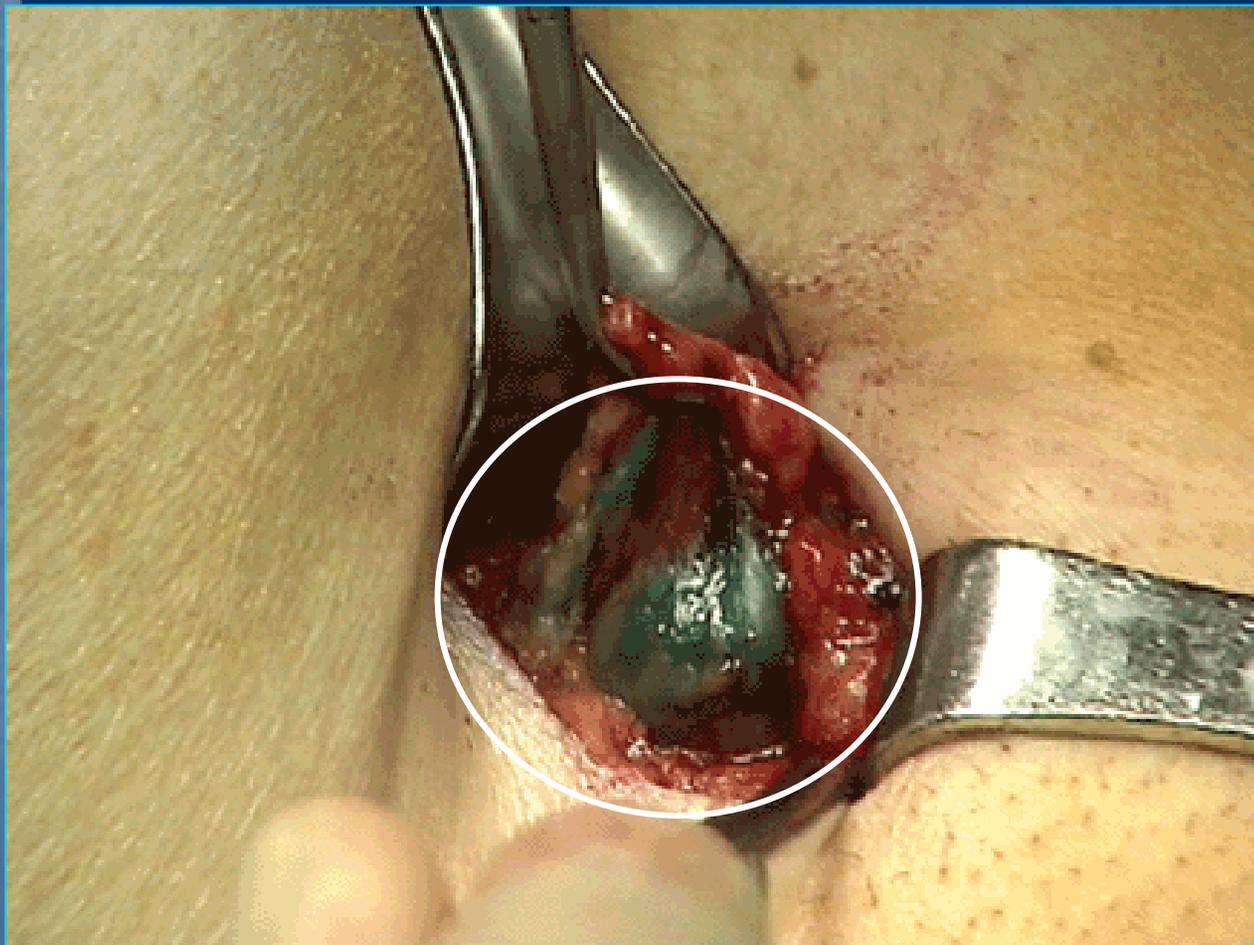
Ganglion sentinelle

Trouver le ganglion sentinelle



Ganglion sentinelle

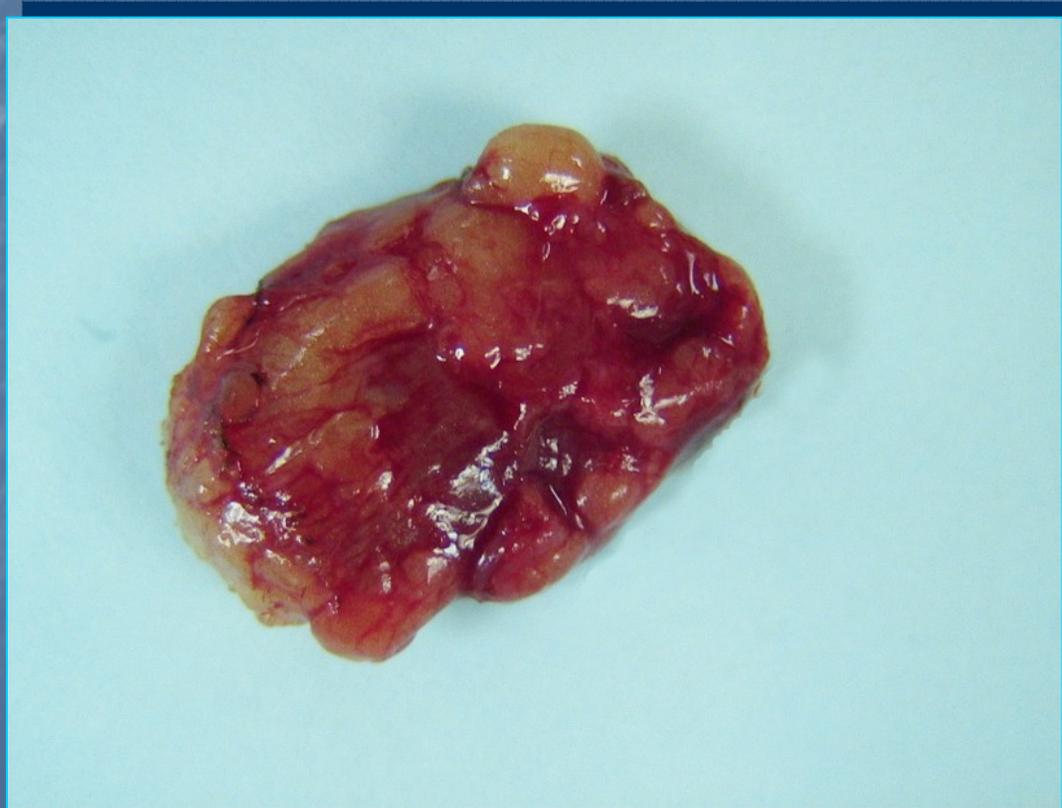
Trouver le ganglion sentinelle



Ganglion sentinelle

Macroscopie

- Généralement 1-4 ganglion(s)



Ganglion sentinelle

Macroscopie

- Tranches d'environ 0,2 cm



Ganglion sentinelle

Examen extemporané

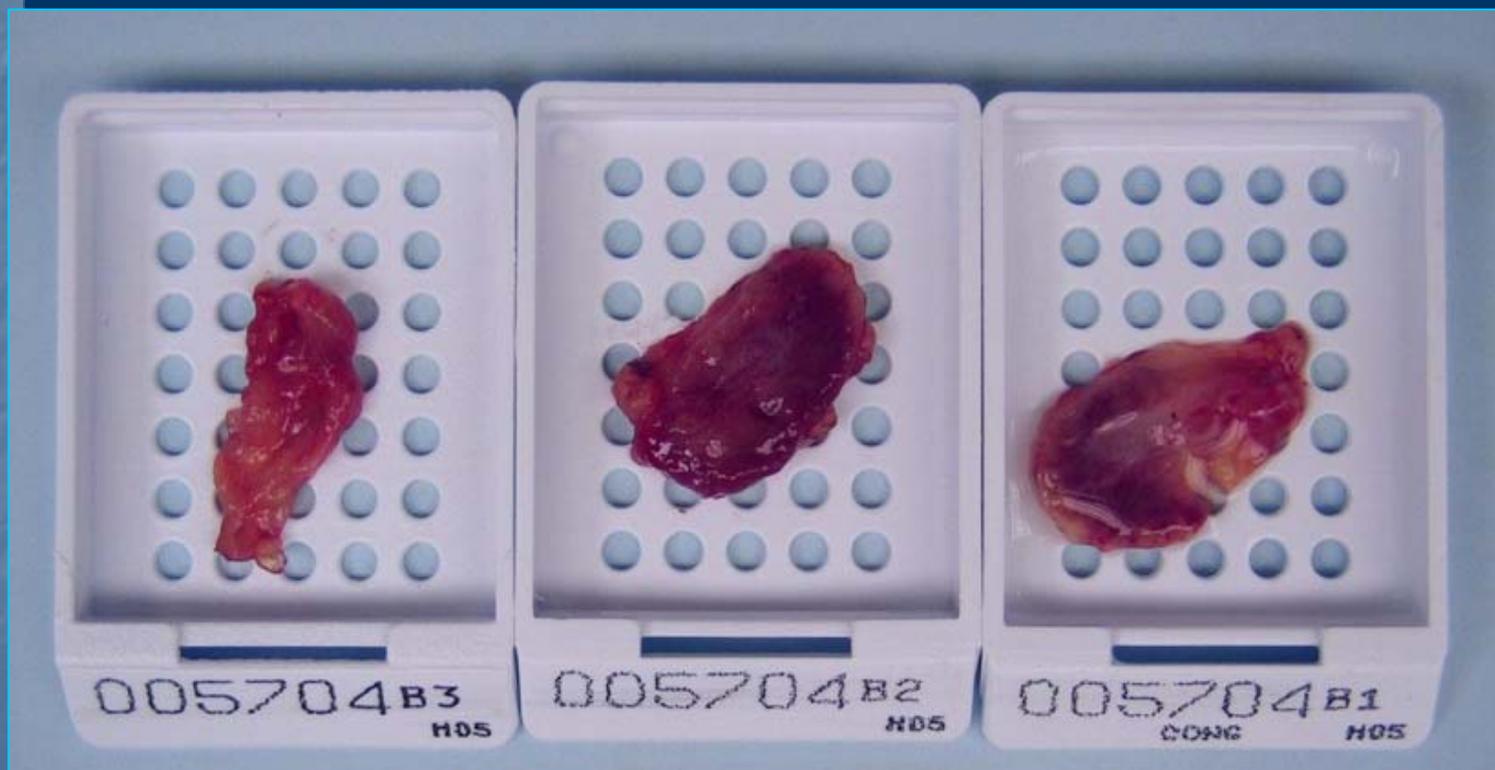
- Congélation ou frottis



Ganglion sentinelle

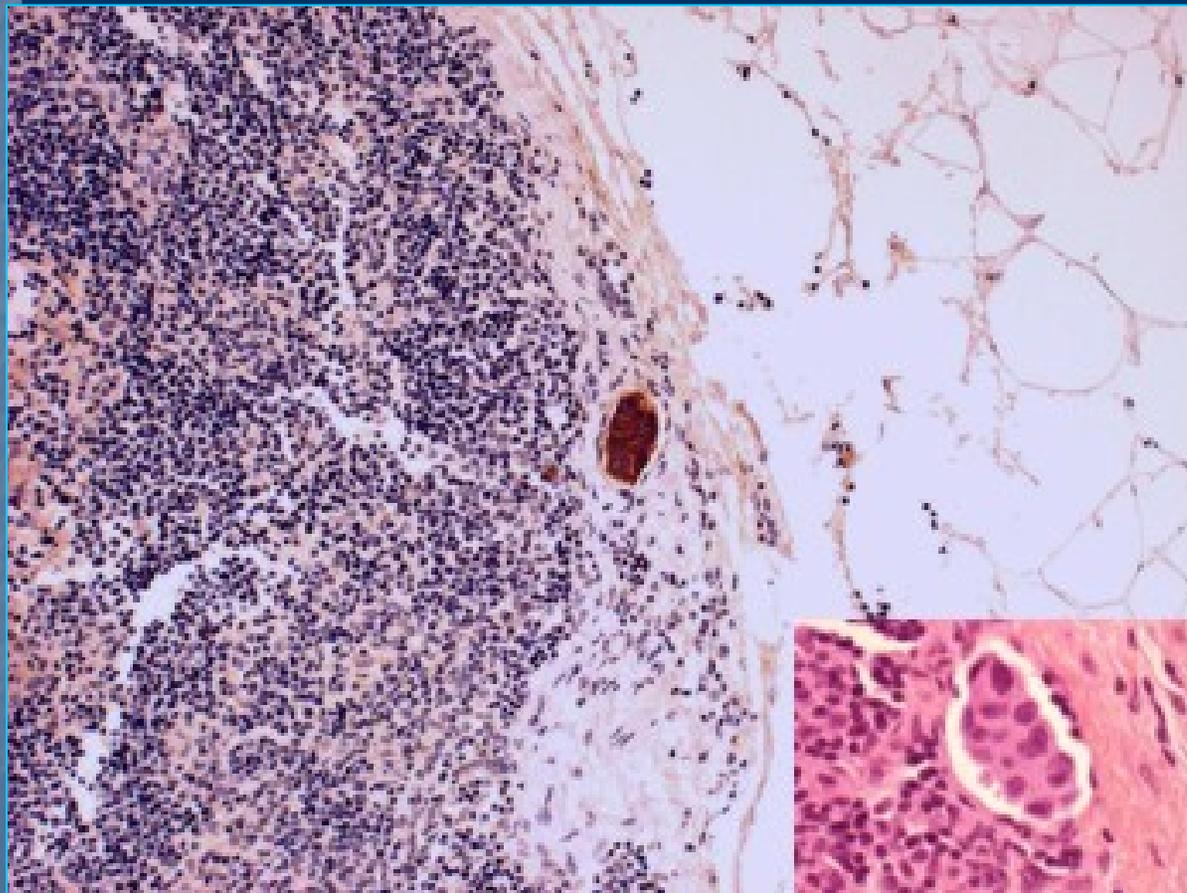
Trouver le ganglion sentinelle

- Soumis au complet pour étude histologique



Ganglion sentinelle

Immunohistochimie



Ganglion sentinelle

Conduite

- Cellules tumorales isolées ($< 0,02$ cm et/ou < 200 cellules): rien
- Micrométastase ($0,02-0,2$ cm et/ou > 200 cellules): évidemment
- Macrométastase ($> 0,2$ cm): évidemment

Nouveautés en pathologie lymphoïde

Classification des néoplasies lymphoïdes

Historique

- FT – FAB
- REAL – FAB
- WHO 2001
- WHO 2008

Classification des néoplasies lymphoïdes

OMS 2008

- Néoplasies B
 - Immatures
 - Matures
- Néoplasies T
 - Immatures
 - Matures
- Lymphomes Hodgkiniens
- Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation
- Tumeurs histiocytaires et des cellules dendritiques

Néoplasies B matures

« petites cellules »

- Lymphome folliculaire
- Lymphome du manteau
- Lymphome de la zone marginale extra-nodal de type MALT
- Lymphome nodal de la zone marginale
- LLC / LL
- Leucémie polylmphocytaire
- Leucémie à tricholeucocytes
- Lymphome splénique de la zone marginale
- Lymphome lymphoplasmocytaire
- Néoplasies plasmocytaires (Myélome / MGUS / plasmocytome)
- Maladies des chaînes lourdes
- Lymphomes / leucémies spléniques inclassables (lymphome splénique diffus de la pulpe rouge à petits lymphocytes)
- Lymphome nodal de la zone marginale pédiatrique
- Lymphome centrolliculaire primitivement cutané
- Lymphome folliculaire pédiatrique

Néoplasies B matures

« grandes cellules »

- Lymphome B diffus à grandes cellules
 - SAI
 - Lymphome B riche en cellules T / histiocytes
 - Lymphome à grandes cellules primitivement cutané (type des membres)
 - Lymphomes à grandes cellules du système nerveux central
 - Lymphome à grandes cellules EVB+ du sujet âgé
- Lymphome médiastinal (thymique)
- Lymphome intravasculaire
- Granulomatose lymphomatoïde
- Lymphome plasmablastique
- Lymphome primitif des séreuses
- Lymphome HHV8+ associé à la maladie de Castleman multicentrique
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique
- Lymphome à grandes cellules ALK+
- Lymphome B inclassable de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Burkitt
- Lymphome de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classique

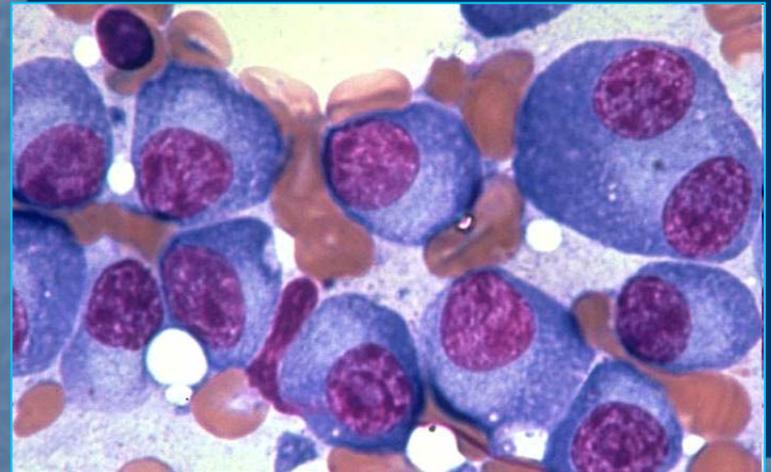
Comment on fait pour s'y retrouver avec toutes ces nouvelles entités

- Il faut en faire beaucoup !
- Il faut avoir accès à un plateau technique à la fine pointe

Néoplasies plasmocytaires

Classification

- Myélome
- Myélome asymptomatique
- MGUS
- Plasmocytome extraosseux
- Plasmocytome osseux
- Amyloïdose primaire et autres dépôts monoclonaux



Myélome

Nouveaux critères (pourquoi ?)

- Anciens critères complexes
- Patients sont parfois symptomatiques, mais ne satisfassent pas aux critères de myélome
 - < 10% de plasmocytes (ad 5%)
 - < 30 g/L de protéines M (ad 40%)
- Décision thérapeutique habituellement dictée par la présence ou non de symptômes
- Niveau de Bence jones (+/- 1g/24h) pas assez spécifique pour classier les dyscrasies plasmocytaires
- Niveaux différents d'IgG, IgM, IgA pour classer les dyscrasies plasmocytaires: complexe et arbitraire

MYÉLOME

Définition

- Protéine M
- Plasmocytose clonale
- Dommages systémiques (CRAB)

CRAB

- Calcium augmenté
- Insuffisance Rénale
- Anémie
- Lésion osseuse (**B**one)

* Doivent être reliés au myélome !

MYÉLOME ASYMPTOMATIQUE

Définition

- Critères
 - > 10% plasmocytes monoclonaux et/ou M-Protéine > 30 g/L
 - Pas de CRAB
- Progression à un myélome
 - < 5 ans: 10% / année
 - 5-10 ans: 3% / année
 - > 10 ans: 1% / année

MGUS

Définition

- Protéine M < 30 g/L
- < 10% de plasmocytes monoclonaux
- Pas de lymphome
- Pas de CRAB

Biopsie au trocart d'un ganglion lymphatique

Biopsie au trocart

Généralités

- Technique de choix pour l'évaluation initiale d'une adénopathie suspecte
- Excellente Sb et Sp pour les métastases; la biopsie précise souvent l'origine
- Excellent Sb et Sp pour certains lymphomes (pathologiste / radiologiste dépendant)
- Permet des études d'immunohistochimie, cytométrie de flux, FISH, PCR

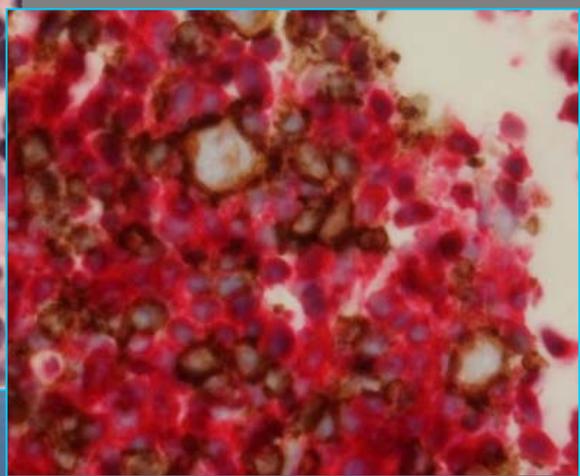
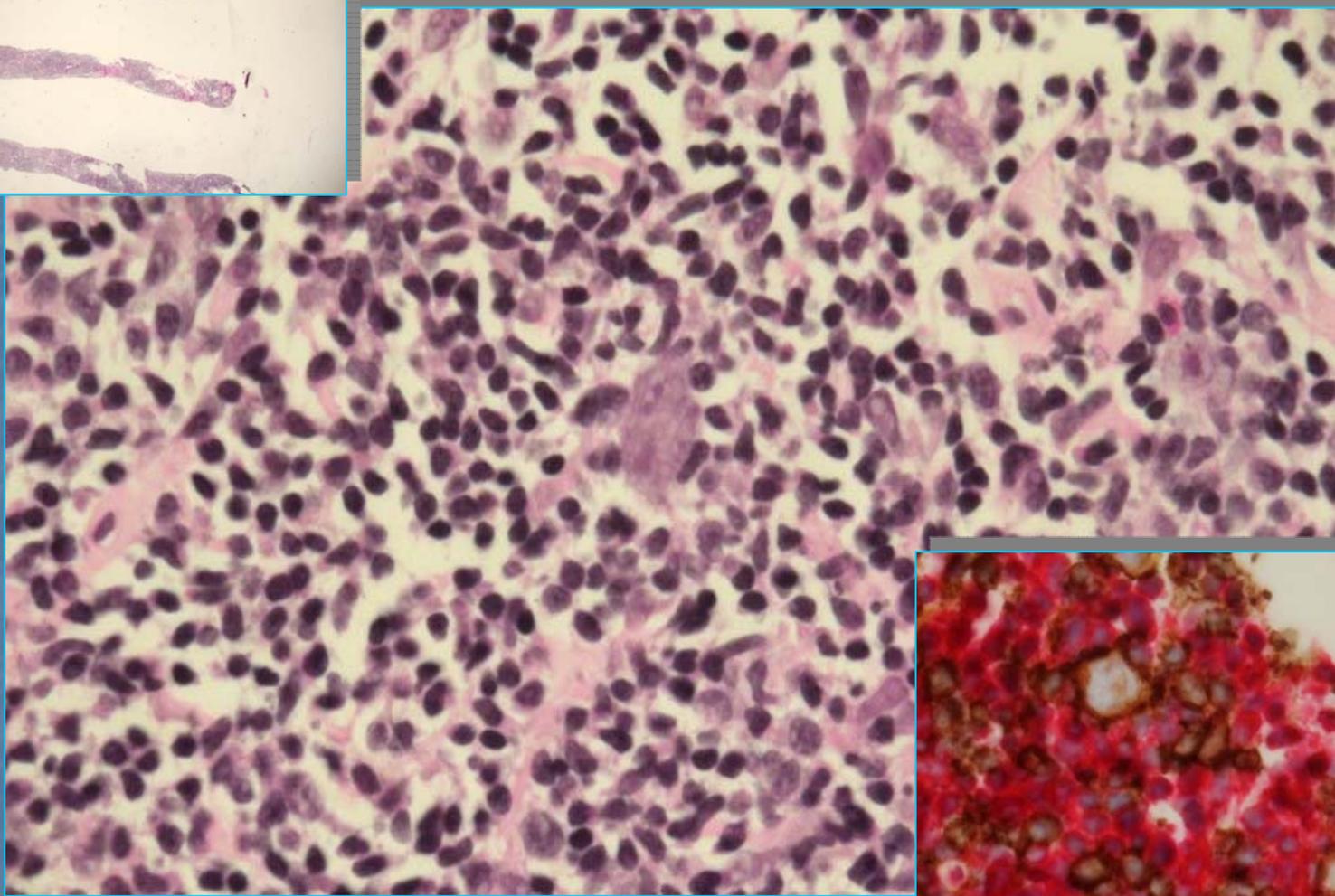
Biopsie au trocart

Prélèvements en radiologie

- Plus c'est toujours mieux !
- Cylindres biopsiques non fixés (RMPI)
 - Cytométrie de flux
 - Congelé: PCR (ultérieurement)
 - FISH (frottis)
- Cylindres biopsiques fixés
 - Étude microscopique
 - Immunohistochimie
 - FISH
 - PCR

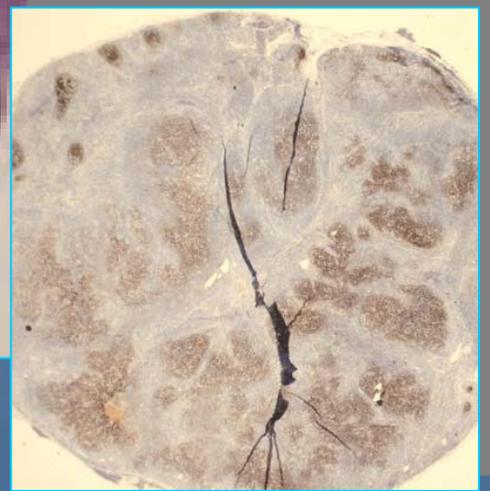
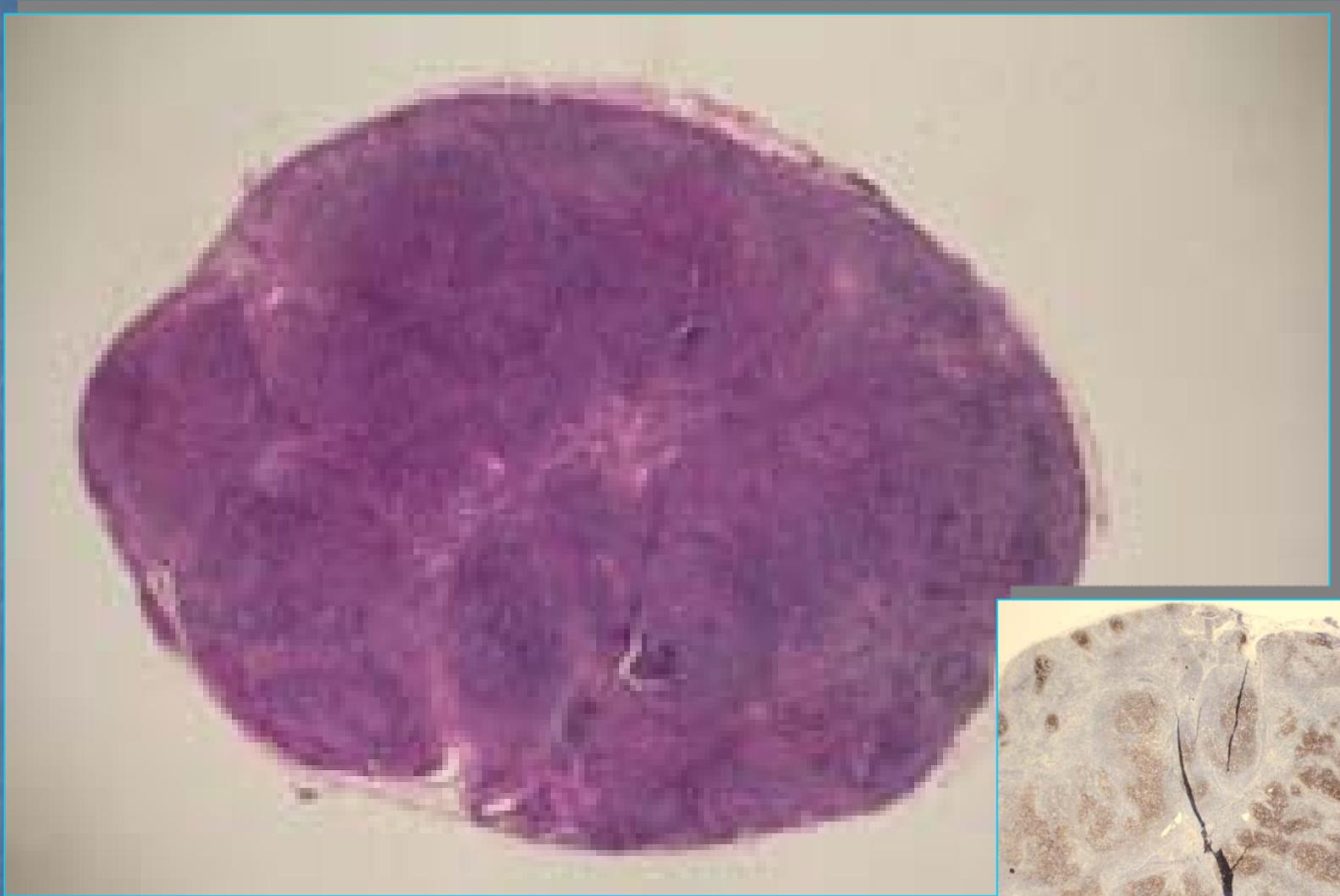
Exemples de cas

**Dame de 70 ans
adénopathies
rétropéritonéale**

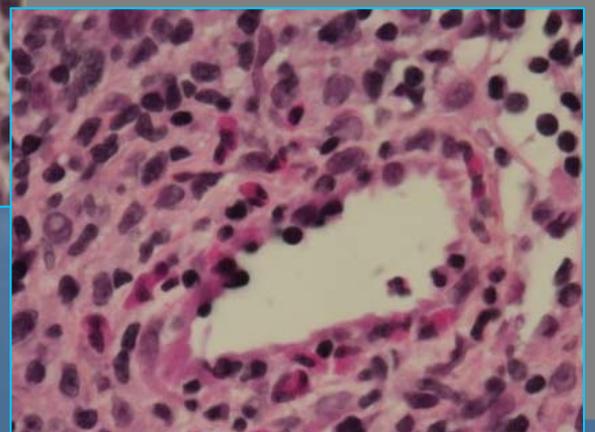
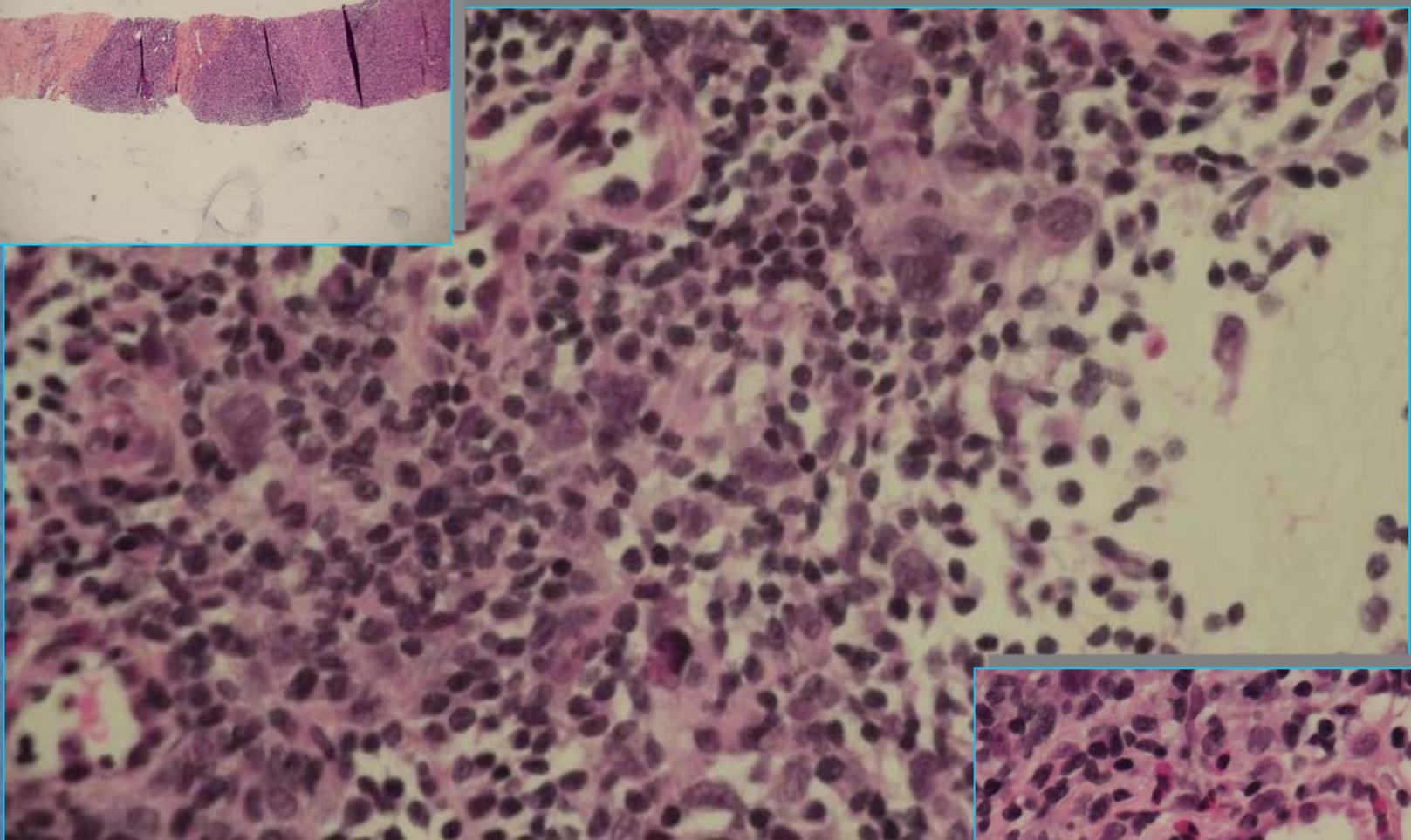
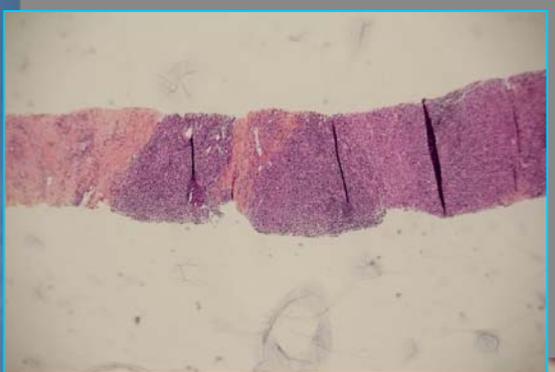


Diagnostic

- Lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire; je ne peux éliminer un lymphome B à grandes cellules riche en cellules T
- Certains lymphomes nécessitent encore une biopsie excisionnelle même si le lymphome est documenté



18 ans
Masse médiastinale avec
tamponnade



Diagnostic

- Lymphome de Hodgkin classique SAI

Lymphome de Hodgkin

- 2 maladies différentes
 - Prédominance lymphocytaire
 - Classique
 - Sclérose nodulaire
 - Riche en lymphocytes
 - Mixte cellularité
 - Déplétion lymphocytaire
 - Sans autre indication (SAI)
- La biopsie au trocart peut être négative !
- La cytométrie de flux et la biologie moléculaire ne nous aident pas !

FIN