

# **Item 306 (ex item 157) – Tumeurs du poumon, primitives et secondaires**

**Collège Français des Pathologistes (CoPath)**

2013

## Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Tumeurs primitives du poumon.....	3
2.1. Types histologiques des tumeurs malignes broncho-pulmonaires primitives.....	3
2.2. Carcinogenèse, lésions prétéumorales et précancéreuses.....	5
2.3. Méthodes et stratégies diagnostiques d'une tumeur pulmonaire.....	5
2.4. Principes de traitement et anatomie pathologique.....	6
3. Tumeurs secondaires du poumon (métastases).....	7

## Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.
- Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic, l'évaluation du pronostic et le traitement.

### 1. Prérequis

- Notions d'histologie pulmonaire.
- Poumon = arbre bronchique + parenchyme périphérique.

**Arbre bronchique** : il est recouvert d'un épithélium respiratoire pseudostratifié constitué des cellules épithéliales (ciliées ou mucosécrétantes) et de quelques cellules épithéliales neuroendocrines. Le chorion contient des glandes bronchiques.

**Parenchyme périphérique** : bronchiole terminale, bronchiole respiratoire, alvéole (cf. figure 1, chapitre 21 « Pneumopathie interstitielle diffuse »). Les alvéoles sont tapissées de pneumocytes (deux types).

### 2. Tumeurs primitives du poumon

Le cancer du poumon est le quatrième cancer en France par sa fréquence, mais il est la première cause de mort par cancer. L'espérance de vie à cinq ans est inférieure à 10 %.

#### 2.1. Types histologiques des tumeurs malignes broncho-pulmonaires primitives

La très grande majorité des tumeurs sont des carcinomes (tumeurs malignes épithéliales). On distingue les carcinomes à petites cellules des carcinomes non à petites cellules (tableau 1).

##### 1. Carcinome épidermoïde

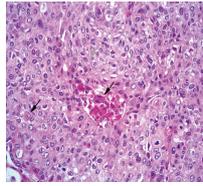
**Tableau 1 : Principaux types histologiques des carcinomes broncho-pulmonaires**

Carcinomes non à petites cellules (≈ 80 %)	Carcinome à petites cellules (≈ 20 % environ)
Carcinome épidermoïde (≈ 30–40 %) Adénocarcinome (≈ 40 %), en augmentation Carcinome à grandes cellules (≈ 15 %)	Carcinome à petites cellules (≈ 20 %)

Auparavant, le traitement était assez homogène au sein des carcinomes non à petites cellules. L'avènement des thérapies dites « ciblées » rend maintenant indispensable le sous-typage des carcinomes ainsi que l'analyse du profil mutationnel des adénocarcinomes, afin de choisir la thérapeutique la plus efficace et avec le meilleur rapport bénéfice/risque.

- Histologie : tumeur maligne épithéliale avec une différenciation malpighienne. Cette différenciation peut être reconnue morphologiquement par la présence de ponts d'union ou de kératine (figure 1).
- Association forte avec la consommation de tabac.
- Localisation souvent proximale, péri- ou endobronchique.

**Figure 1 : Carcinome épidermoïde bien différencié**



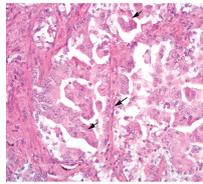
*Microscopie : prolifération tumorale avec des cellules dont les limites cytoplasmiques sont bien visibles (flèche grise) et produisant par endroit de la kératine (flèches noires).*

N.B : faire un bilan des voies aérodigestives supérieures (VADS) à la recherche d'un autre cancer, surtout s'il existe une consommation d'alcool associée ++.

## **2. Adénocarcinome**

- Histologie : tumeur épithéliale avec différenciation glandulaire. Cette différenciation peut être reconnue morphologiquement par la présence de glandes et/ou d'une mucosécrétion (figure 2).
- Type de cancer le plus fréquent chez les non-fumeurs (femmes, origine asiatique).
- Localisation le plus souvent périphérique.
- Forme particulière : adénocarcinome in situ (ex-carcinome bronchiolo-alvéolaire). Il est de meilleur pronostic, il s'agit d'une prolifération de cellules carcinomateuses le long des alvéoles sans invasion stromale, vasculaire ou pleurale, ni métastases ganglionnaires ou à distance.

**Figure 2 : Adénocarcinome bien différencié. Microscopie : prolifération tumorale formant des papilles ou des glandes (flèches)**



## **3. Carcinome à grandes cellules (ou cancer non à petites cellules sans autre précision)**

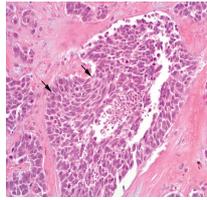
- Histologie : aspect indifférencié avec de grandes cellules atypiques. Absence de mucosécrétion ou de différenciation épidermoïde. C'est un diagnostic d'exclusion.
- Association avec le tabac.
- Localisation périphérique. Tumeur très invasive, notamment pour les structures adjacentes.

## **4. Carcinome à petites cellules**

- Histologie : c'est un carcinome (tumeur maligne épithéliale) neuroendocrine peu différencié. Les cellules sont petites avec un haut rapport nucléo-cytoplasmique (noyaux volumineux) et des mitoses très nombreuses (figure 3). **L'immunohistochimie est obligatoire pour le diagnostic** pour prouver la différenciation épithéliale et pour démontrer la différenciation neuroendocrine.
- Localisation : masse hilare, médiastinale.

N.B : le terme de neuroendocrine traduit le fait que les cellules expriment des marqueurs nerveux et produisent des hormones. Les marqueurs immunohistochimiques neuroendocrines utilisés sont CD56 (N-CAM), la synaptophysine, la chromogranine A. La NSE (*neurone specific enolase*) n'est plus utilisée en raison de son manque de spécificité.

**Figure 3 : Carcinome à petites cellules**



*Les cellules tumorales de petite taille (flèches) présentent un haut rapport nucléocytoplasmique (volumineux noyau, peu de cytoplasme) et une chromatine fine. La différenciation neuroendocrine des cellules tumorales nécessite de faire des marquages immunohistochimiques (synaptophysine, CD56, chromogranine A...).*

## 2.2. Carcinogénèse, lésions pré tumorales et précancéreuses

La carcinogénèse multi-étape par diverses agressions chroniques (tabac +++, amiante...) est bien caractérisée dans les voies aériennes pulmonaires proximales, moins bien caractérisée dans l'alvéole.

Au niveau proximal :

- métaplasie malpighienne de l'épithélium respiratoire (lésion pré tumorale) ;
- dysplasie de l'épithélium malpighien (bas grade, haut grade/carcinome in situ) (lésion précancéreuse) ;
- carcinome épidermoïde infiltrant.

Au niveau périphérique : l'hyperplasie adénomateuse atypique (prolifération localisée de cellules aux atypies modérées le long des alvéoles) peut progresser vers l'adénocarcinome in situ puis infiltrant.

## 2.3. Méthodes et stratégies diagnostiques d'une tumeur pulmonaire

Il n'y a pas de dépistage, même chez les sujets à risque.

Séquence diagnostique des tumeurs pulmonaires

Symptomatologie clinique évocatrice (souvent tardive et peu spécifique) → imagerie thoracique  
→ choix d'une technique de prélèvement de la lésion en fonction de la localisation tumorale → diagnostic histologique (preuve histologique obligatoire +++).

### 1. Méthodes de prélèvement

→ **Fibroscopie bronchique**

La fibroscopie bronchique est réalisée sous anesthésie locale avec biopsies multiples ++ pour examen anatomopathologique.

Lorsqu'une seule biopsie est faite, on s'expose au risque d'avoir un prélèvement n'ayant pas intéressé du tissu tumoral ou correspondant à du tissu nécrotique non interprétable.

S'il existe un doute avec une lésion infectieuse, il faut faire des prélèvements microbiologiques.

D'autres prélèvements à but diagnostique peuvent être faits pendant la fibroscopie :

- le brossement bronchique (analyse cytologique) ;
- le recueil de l'aspiration bronchique (analyse cytologique) ;
- le LBA (lavage bronchoalvéolaire) qui permet éventuellement un diagnostic cytologique (adénocarcinome in situ).

→ **Biopsie transbronchique**

Biopsies transbronchiques du parenchyme ou de ganglions médiastinaux.

→ **Biopsie transpariétale**

La biopsie transpariétale est réalisée sous repérage scannographique, sous anesthésie locale.

→ **Prélèvements chirurgicaux**

Médiastinoscopie axiale (ganglions latérotrochéaux ou sous-carénaux) ou en dernier recours la vidéo-thoracotomie exploratrice.

→ **Prélèvements d'une lésion à distance**

Biopsie d'une adénopathie, d'une métastase sous-cutanée, osseuse ou hépatique, voire d'une lésion cérébrale.

## **2. Stratégie des prélèvements**

→ **Tumeurs proximales**

Fibroskopie bronchique sous anesthésie locale avec **biopsies multiples ++** et examen anatomopathologique (sensibilité de 90 %).

→ **Tumeurs distales**

La fibroskopie bronchique est réalisée mais sera souvent non contributive pour le diagnostic anatomopathologique.

Un LBA permettra éventuellement un diagnostic cytologique.

La méthode de choix est la biopsie transpariétale sous repérage scannographique sous anesthésie locale avec examen anatomopathologique des prélèvements.

→ **Tumeurs à développement médiastinal ou ganglions tumoraux médiastinaux**

•**Échoendoscopie bronchique avec ponction transbronchique** (ponction ganglionnaire médiastinale sous repérage échographique) : permet une analyse cytologique ± histologique selon la technique employée.

•Exploration chirurgicale à visée diagnostique (médiastinoscopie sous anesthésie générale).

→ **Tumeurs disséminées**

Biopsie d'un site métastatique facilement accessible.

## **2.4. Principes de traitement et anatomie pathologique**

### **1. Cancer à petites cellules**

Chimiothérapie. L'anatomie pathologique n'intervient plus.

### **2. Cancer non à petites cellules résecable avec patient opérable**

Lobectomie ou pneumonectomie avec curage ganglionnaire et examen anatomopathologique de la pièce.

Le compte-rendu anatomopathologique devra préciser les éléments suivants :

- type histologique (classification OMS en vigueur) ;
- nombre de tumeurs ;
- taille de la tumeur ;

- état de la tranche de section bronchique et des recoupes vasculaires (limites) ;
- distance par rapport à la section bronchique (marge) ;
- extension à la plèvre/paroi/organes du médiastin ;
- examen des ganglions pulmonaires ;
- examen des ganglions médiastinaux ;
- pTNM (préciser l'édition ou année d'édition).

### 3. Cancer non à petites cellules métastatique

Le traitement dépendra de l'existence ou non d'une mutation activatrice d'EGFR (*epidermal growth factor receptor*).

Deux inhibiteurs réversibles spécifiques de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR ont été développés dans le cancer du poumon : le gefitinib (Iressa®, en première ligne) et l'erlotinib (Tarceva®, en deuxième ligne). Leur efficacité est liée à la présence d'une mutation activatrice du récepteur à l'EGF au niveau des cellules tumorales. Globalement, 15 % des adénocarcinomes ont une mutation activatrice d'EGFR.

La recherche de ces mutations s'effectue au sein de plateformes de biologie moléculaire et peut être faite à partir de tissu inclus en paraffine (biopsies ayant servi au diagnostic). Elle peut être faite sur des prélèvements congelés en s'assurant auparavant qu'ils contiennent bien de la tumeur (contrôle morphologique préalable nécessaire). Le diagnostic anatomopathologique ainsi que la caractérisation moléculaire des tumeurs sont indispensables pour la prescription de ces thérapeutiques innovantes.

En l'absence de mutation activatrice d'EGFR : chimiothérapie « classique ».

D'autres cibles moléculaire sont en développement et nécessitent aussi des analyses moléculaires.

### 3. Tumeurs secondaires du poumon (métastases)

De nombreuses tumeurs malignes peuvent métastaser au poumon (carcinomes extrapulmonaires, carcinomes bronchiques, mélanomes, sarcomes...).

Les métastases pulmonaires peuvent être révélatrices d'un cancer.

Les métastases peuvent se présenter sous la forme d'un nodule unique.

Tumeurs métastasants préférentiellement au poumon : carcinome rénal, mélanome, adénocarcinome du sein, carcinome thyroïdien, adénocarcinome du pancréas, carcinome prostatique, adénocarcinome de l'estomac...

Si l'on y intègre l'incidence de ces tumeurs, voici les sites primitifs les plus probables devant une métastase pulmonaire : sein, côlon, pancréas, estomac, peau, rein, ovaire...

L'aspect radiologique peut également orienter vers le cancer primitif :

- nodule pulmonaire unique ou peu nombreux : thyroïde, mélanome, rein, ovaire ;
- multiples nodules (aspect en « lâcher de ballons ») : sarcome, ORL, sein ;
- micronodule (aspect de miliaire) : sarcome, côlon, mélanome, rein ;
- lymphangite carcinomateuse (syndrome interstitiel) : sein, poumon, estomac, prostate, pancréas.

La nécessité d'une biopsie dépend :

- de la connaissance ou non d'un primitif ;
- du projet thérapeutique envisagé.

Une biopsie de métastase peut être indiquée dans les cas suivants :

- pas de cancer primitif connu ou retrouvé ;

- antécédent de cancer primitif très ancien ;
- plusieurs antécédents de cancers différents ;
- recherche d'une cible thérapeutique spécifique si elle ne peut être faite sur la lésion primitive.

En effet, le traitement est dépendant :

- du type histologique (mélanome, adénocarcinome, tumeur endocrine, etc.) ;
- du site primitif (adénocarcinomes métastatiques coliques ou pancréatiques, mammaires, etc.) ;
- des éventuelles caractéristiques moléculaires de la tumeur.

L'étude anatomopathologique a donc pour but de :

- préciser le type et sous-type histologique de cancer (mélanome, sarcome, carcinome : épidermoïde, adénocarcinome carcinome peu différencié, endocrine... ) ;
- en cas d'adénocarcinome, orienter vers certains primitifs en fonction de l'expression de certains marqueurs immunohistochimiques ;
- rechercher des cibles thérapeutiques particulières.

N.B : de très nombreux marqueurs sont disponibles. Ils sont jamais tout à fait spécifiques, ni forcément très sensibles. Le choix des marqueurs et leur interprétation doit être fait en fonction des résultats des autres examens et de l'incidence thérapeutique éventuelle.

## Points essentiels

### Tumeurs primitives :

- Diagnostic : éléments cliniques (inconstants) → image radiologique suspecte → preuve histologique (obligatoire ++).
- Fibroscopie bronchique sous anesthésie locale avec biopsies multiples et examen anatomopathologique + (sensibilité de 90 % pour le diagnostic des tumeurs proximales).
- Deux grands groupes de tumeurs pulmonaires avec traitements et pronostics différents :
  - les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) (carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes... ) ;
  - les cancers bronchiques à petites cellules (CBPC) (15–20 %).
- Le diagnostic de cancer à petites cellules nécessite des immunomarquages.
- En cas d'adénocarcinome, des analyses moléculaires sont faites à but thérapeutique. Ces analyses peuvent être réalisées à partir de tissu inclus en paraffine.

### Tumeurs secondaires du poumon (métastases) :

- La nécessité éventuelle d'une biopsie dépend de la connaissance ou non d'un primitif et/ou du projet thérapeutique envisagé.
- L'étude anatomopathologique précise le type histologique de cancer, peut orienter la recherche d'un primitif et rechercher des cibles thérapeutiques particulières.