ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
C.H.U TANGER TÉTOUAN ALHOCEIMA

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE SPÉCIALE

- *Pathologie gynécologique et mammaire*
- Pathologie digestive et hépatique
- Uropathologie
- Pathologie respiratoire
- Hématopathologie
- Pathologie endocrinienne
- Pathologie osseuse
- Néphropathologie
- Neuropathologie

ACPT Lab

Pr Chraïbi Mariame

PATHOLOGIE MAMMAIRE

Pr Chraïbi Mariame

2023



Aim For The Stars,

If You Fail,

You'll Land On The Moon



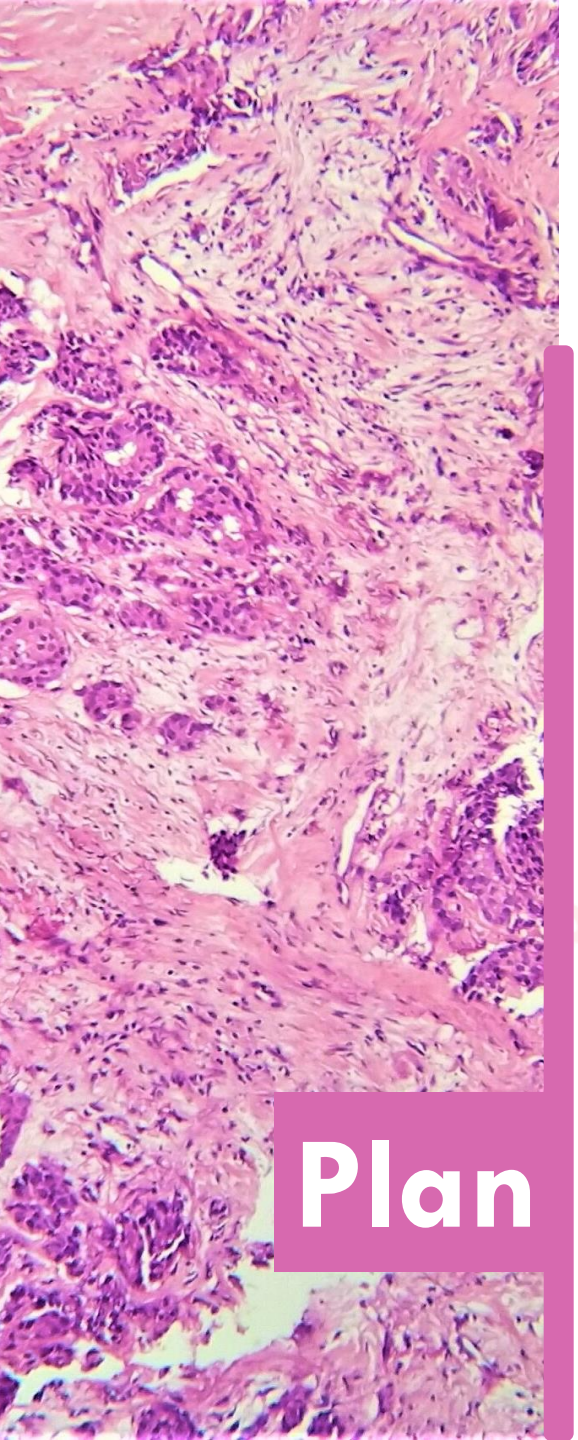
ACPT Lab

Pr Chraïbi Mariame

OBJECTIFS DU COURS

1. Comprendre la cancérogenèse du cancer du sein
2. Comprendre la classification OMS 2021 des cancers du sein
3. Comprendre la classification moléculaire des cancers du sein
4. Apprécier l'apport pratique de cette classification pour l'analyse histopathologique des cancers du sein
5. Reconnaître les éléments clefs pour le compte rendu anatomopathologique d'un cancer du sein

ACPT Lab



Plan



- Introduction
- Rappel histo-embryologique
- Epidémiologie
- Cancérogenèse
- Moyens diagnostiques
- Techniques d'étude
- Classification OMS 2021
- Classification moléculaire
- Conduite à tenir pratique devant un cancer du sein
- Conclusion

ACPT Lab

INTRODUCTION

- Cancer le plus fréquent chez la femme
- 90% carcinomes
- Naissent au niveau de l'UTDL
- Hétérogénéité :
- Classification OMS 2003 ⟶ OMS 2012 ⟶ OMS 2019



Formes cliniques

- Localement avancée 10% dont 3% inflammatoire
- Métastatique 5%

F.anatomo-cliniques

Histopathologie

- Type, grade
- TNM, emboles
- IHC (RH,HER2)

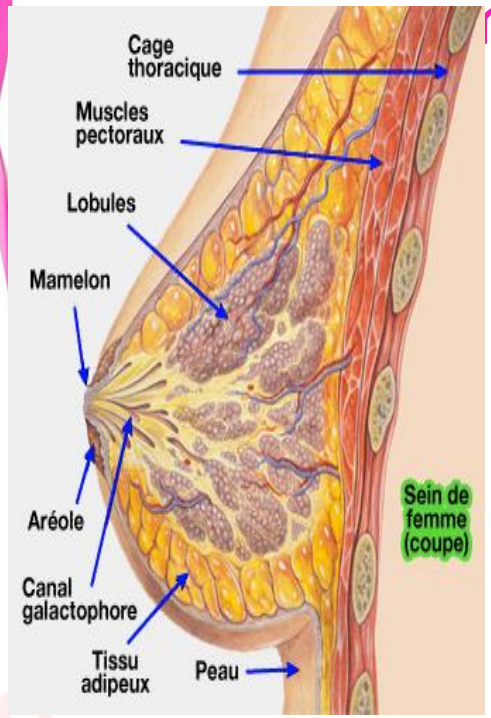
F. anatomo-moléculaires

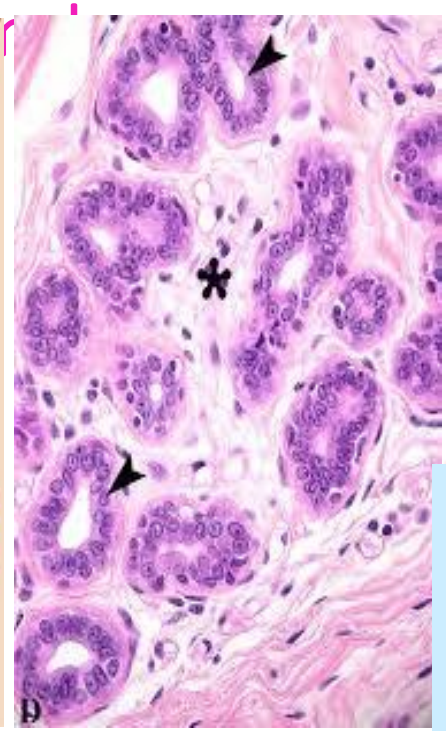
2019

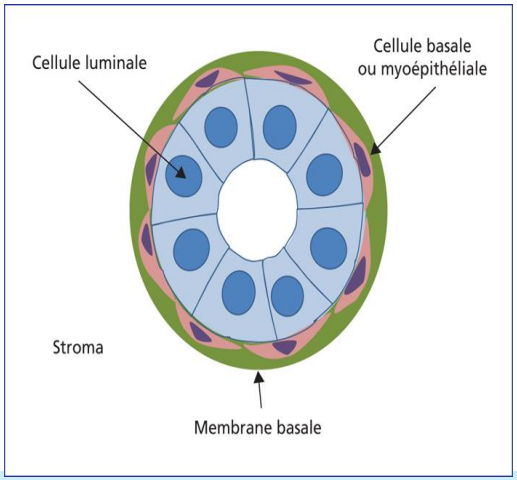
Biopathologie

ACPT Lab

Histologie mammaire

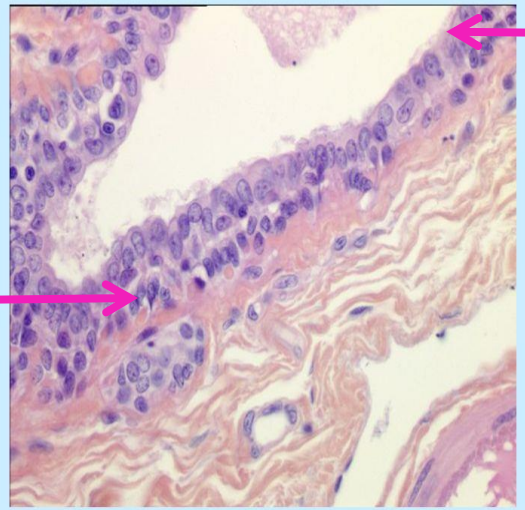






Cellule myoépithéliale basale
Cytop : AML, CK5/6, CK14
CD10, p Cadhérine
EGFR
Nucléaire : P63

Histologie mammaire: canal



Dr X Sastre-Garau, Institut Curie, Paris

Cellule épithéliale luminale
CK7
CK8/18
CK5/6
CK14
E-Cadhérine
MUC1
Kit, Bcl2
N : RO,RP, GATA3

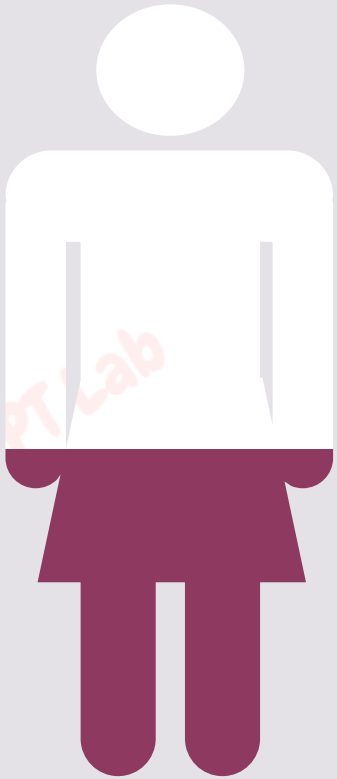
EPIDÉMIOLOGIE

- 90% sporadique
- Le cancer le plus fréquent des femmes
- 25% de tous les cancers
- Oestrogènes exogènes
- Exposition aux radiations
- Nulliparité
- Ménarches précoces/ Ménopause tardive
- Obésité /Alcool

ACPT Lab

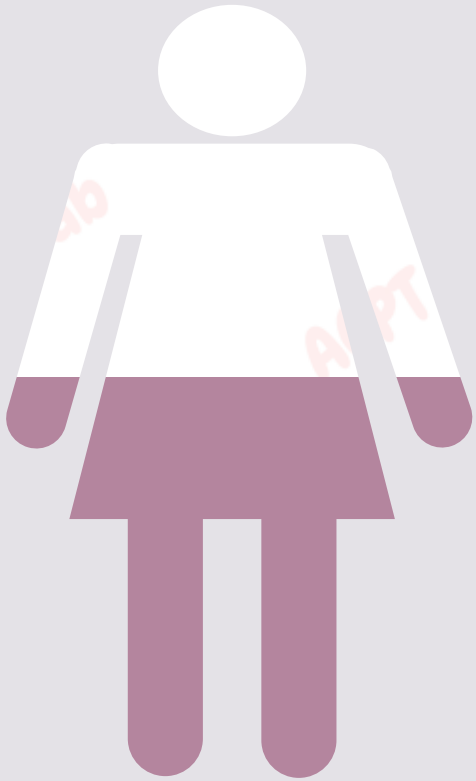
Identifying breast cancer susceptibility genes – a review of the genetic background in familial breast cancer
ACTA ONCOLOGICA
2019, VOL. 58, NO. 2, 135–146
https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1529428

Épidémiologie internationale et nationale



25%

Monde



35,8%

Maroc

ACPT Lab

Les Facteurs de risque



L'âge

Facteurs de risques hormonaux

Facteurs environnementaux

Antécédents personnels ou familiaux

Facteurs de risques génétiques

Table 1. Risk factors in breast cancer (adapted from Hulka and Stark [2]).

	Factor	Risk group	Effect on risk (RR)	References
Demographic factors	Geographic area	US and Northern Europe vs. Africa, Asia	3	GLOBOCAN [1]
Family history	On close relative with breast cancer	Yes vs. no	1.1–2	Pharoah et al. [3], Claus et al. [4]
	Two first degree relatives	Yes vs. no	3.6	Pharoah et al. [3]
Reproductive factors	Age at menarche	Early vs. late	1.1–2.0	Hulka and Stark [2]
	Age at menopause	Late vs. early	1.1–2.0	Hulka and Stark [2]
	Age at first birth	>30 vs. <20 years	1.1–2.0	Hulka and Stark [2]
	Parity	Nulliparous vs. multiparous	1.1–2.0	Hulka and Stark [2]
	Breastfeeding	None vs. >1 year	1.1–2.0	Lancet [5], Hulka and Stark [2]
Other hormonal factors	BMI (postmenopausal)	High vs. low	1.1–2.0	van den Brandt et al. [6]
	BMI (premenopausal)	Low vs. high	1.1–2.0	van den Brandt et al. [6]
	Oral contraceptives	Ever vs. never use	1.07	Lancet [7]
	Oral contraceptives	Current use vs. none	1.24	Lancet [8]
	HRT	Current use vs. none	1.1–2.0	Lancet [9]
	Serum estradiol	High vs. low	1.1–2.0	Thomas et al. [10], Hankinson et al. [11]
Breast properties	Mammographic density	Dense vs. not	4–5	McCormack and dos Santos Silva [12]
	Atypical ductal hyperplasia	Yes vs. no	1.1–2.0	Byrne et al. [13], Page et al. [14]
Other	Ionizing radiation to the chest at young age	Yes vs. no	1.1–2.0	Hancock et al. [15]
	Alcohol	Daily intake vs. none	1.2–2.0	Schatzkin and Longnecker [16], Smith-Warner et al. [17]

Identifying breast cancer susceptibility genes – a review of the genetic background in familial breast cancer
ACTA ONCOLOGICA
2019, VOL. 58, NO. 2, 135–146
https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1529428

- 15-20 % prédisposition génétique :
- BRCA1 (ch 17), BRCA2(ch 13), autres
- ***Clinique :***
- Age précoce
- Cas familiaux de cancer du sein et ou ovaire
- Atteinte bilatérale
- Tumeur primitive multiple
- Cancer du sein chez l'homme

ACPT Lab

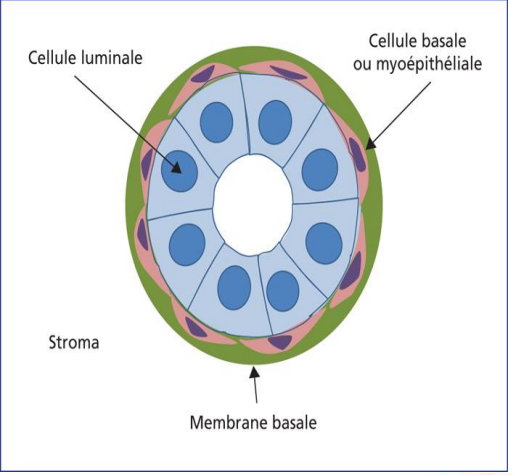
Identifying breast cancer susceptibility genes – a review of the genetic background in familial breast cancer
ACTA ONCOLOGICA
2019, VOL. 58, NO. 2, 135–146
https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1529428

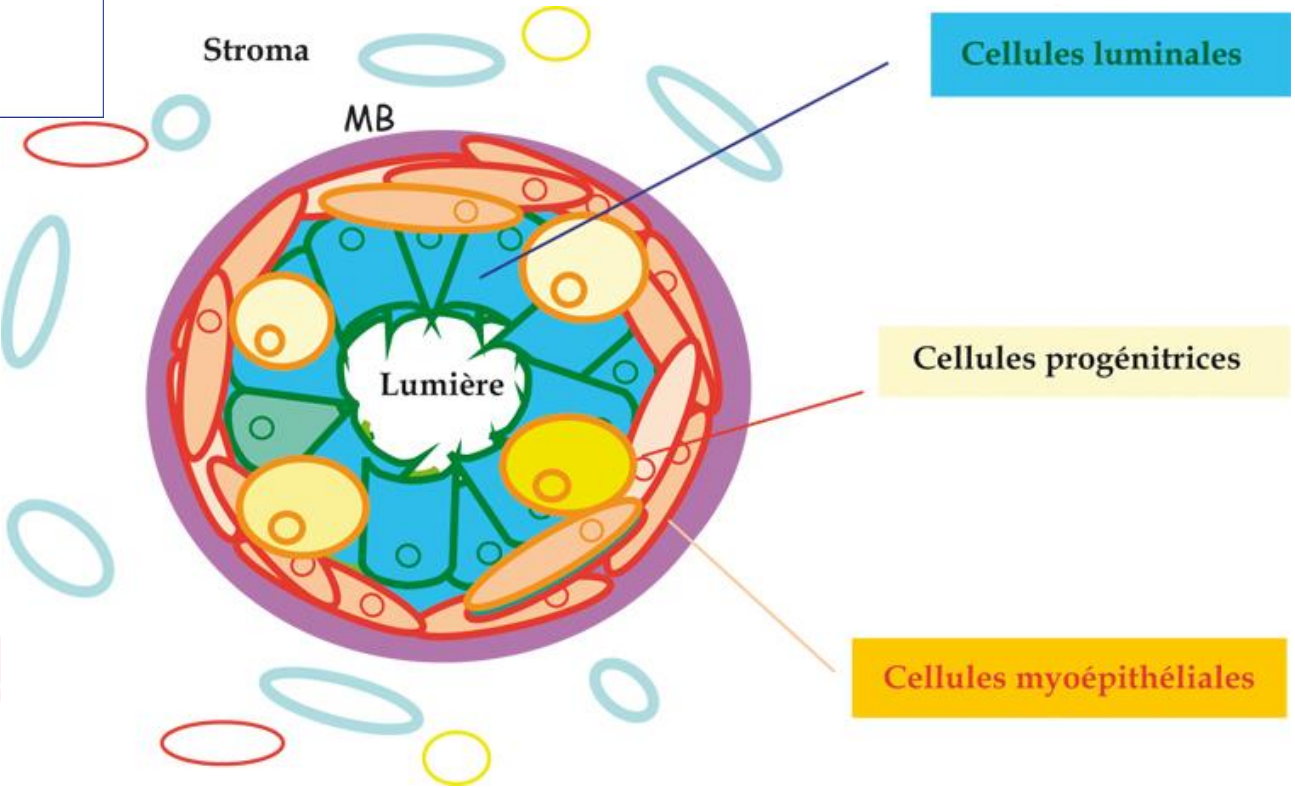
CANCÉROGENÈSE

- Cancer du sein = maladie hétérogène + multifactorielle
- Altérations génétiques complexes
- Classification moléculaire des cancers du sein
- Hétérogénéité intra-tumorale
- Précurseur commun : métaplasie canalaire atypique

ACPT Lab

Molecular Classification of Breast Cancer
Provenzano and al
https://doi.org/10.1016/j.cpet.2018.02.004

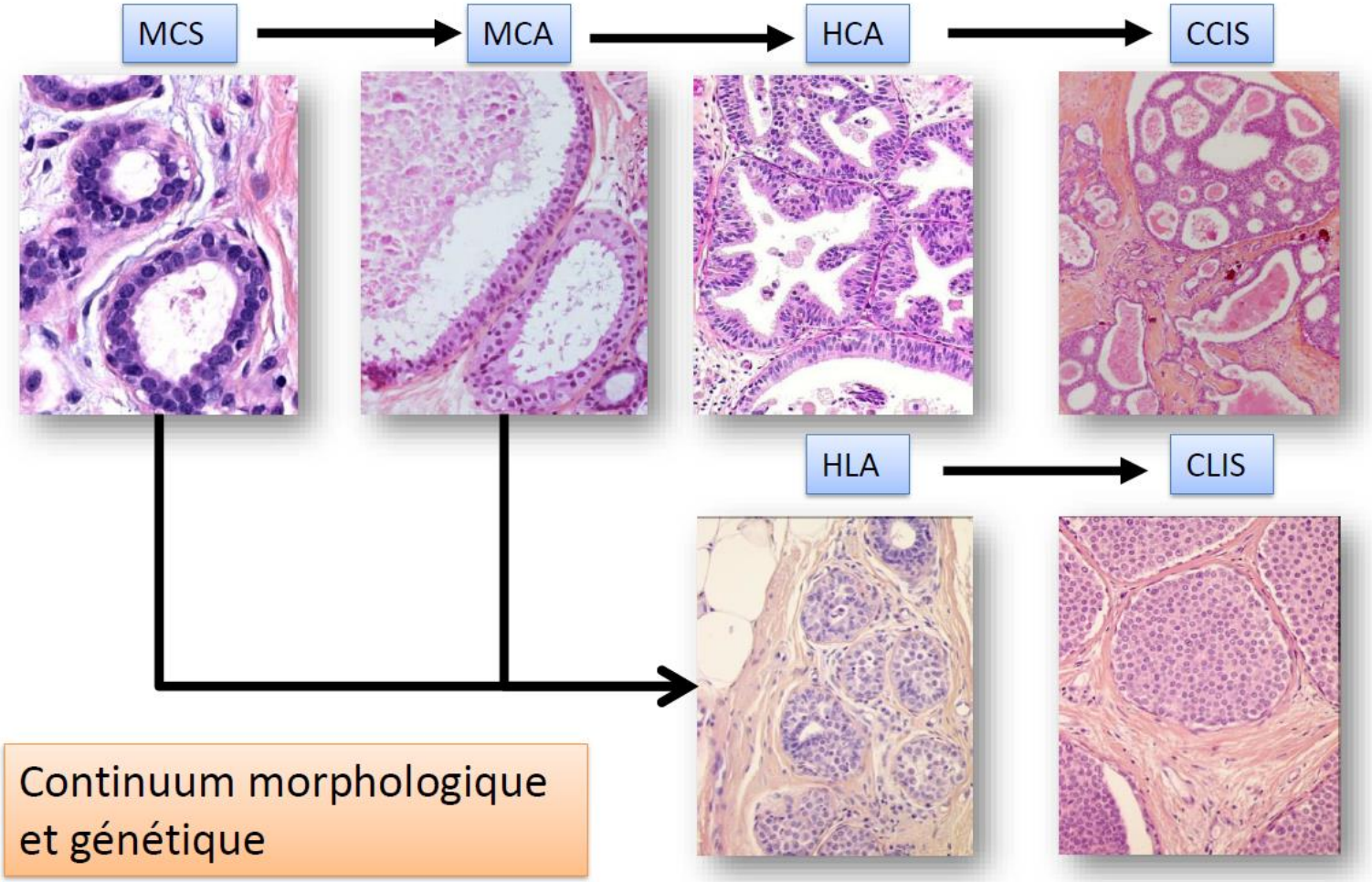




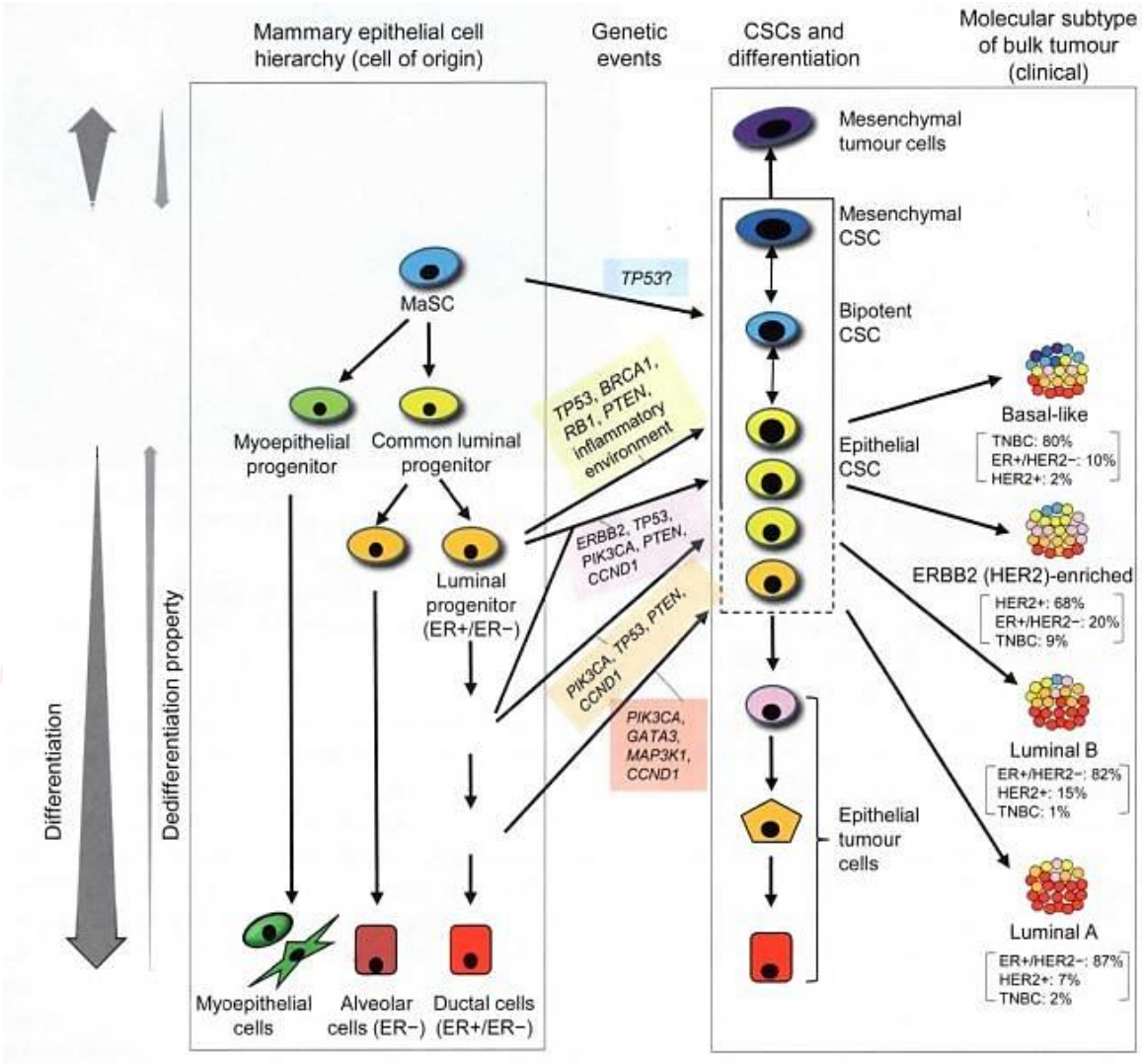
Shéma simplifié du parenchyme mammaire

ACPT Lab

CANCÉROGENÈSE



Continuum morphologique et génétique


Mammary epithelial cell hierarchy (cell of origin)
Genetic events
CSCs and differentiation
Molecular subtype of bulk tumour (clinical)
Differentiation
Dedifferentiation property
MaSC
Myoepithelial progenitor
Common luminal progenitor
Luminal progenitor (ER+/ER−)
Myoepithelial cells
Alveolar cells (ER−)
Ductal cells (ER+/ER−)
TP53?
TP53, BRCA1, RB1, PTEN, inflammatory environment
ERBB2, TP53, PIK3CA, PTEN, CCND1
PIK3CA, TP53, PTEN, CCND1
PIK3CA, GATA3, MAP3K1, CCND1
Mesenchymal tumour cells
Mesenchymal CSC
Bipotent CSC
Epithelial CSC
Epithelial tumour cells
Basal-like
TNBC: 80%
ER+/HER2−: 10%
HER2+: 2%
ERBB2 (HER2)-enriched
HER2+: 68%
ER+/HER2−: 20%
TNBC: 9%
Luminal B
ER+/HER2−: 82%
HER2+: 15%
TNBC: 1%
Luminal A
ER+/HER2−: 87%
HER2+: 7%
TNBC: 2%

OMS 2019

MOYENS DIAGNOSTIQUES

- **Clinique**
- Comparatif , bilatéral
- Examen des aisselles

- **Radiologie**
- **Mammographie** :
- Signes spécifiques de malignité : image stellaire, calcifications…
- **Échographie**
- En complément à la mammographie
- **IRM mammaire**

- **Biologie** : **CA 15-3, CA 27-29, CA 549**

ACPT Lab

TECHNIQUES D'ÉTUDE

- Cytoponction
- Microbiopsie
- Macrobiopsie
- Tumorectomie
- Mastectomie
- Ganglion sentinelle
- Extemporané
- Immunohistochimie

ACPT Lab

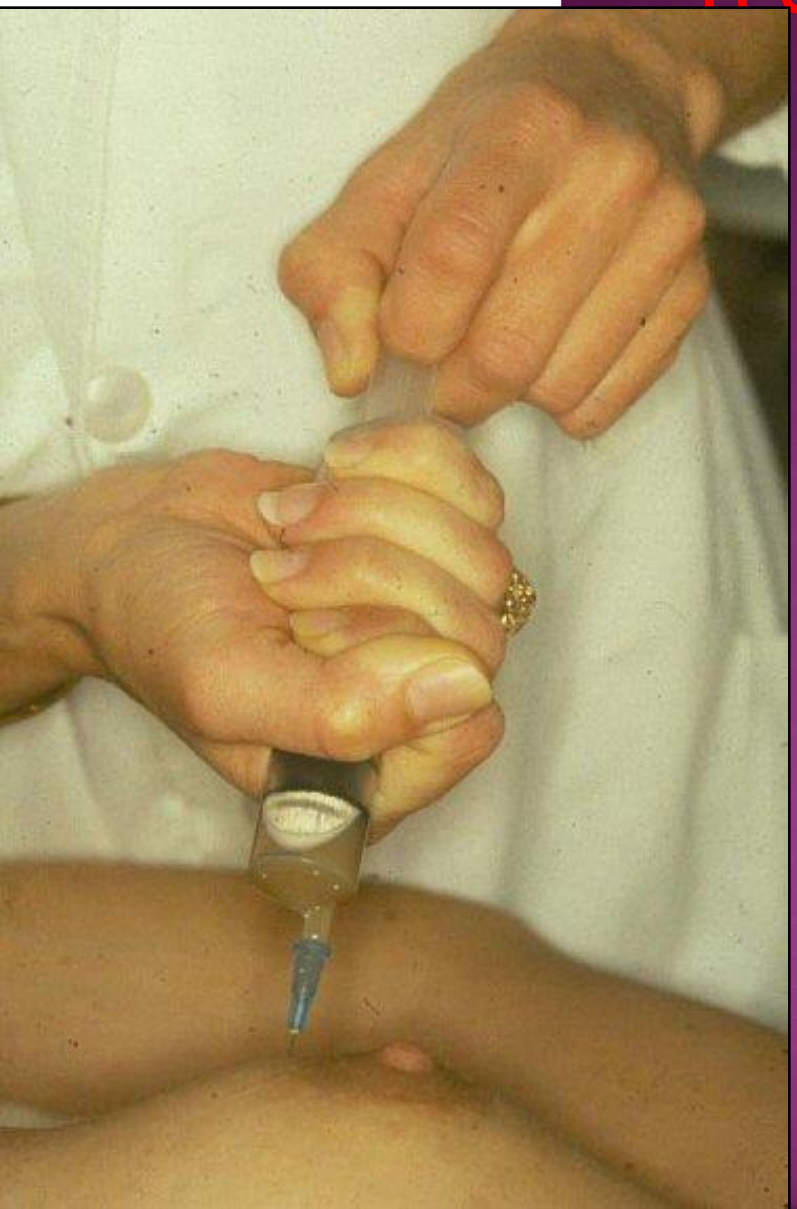
TECHNIQUES DE CYTOPONCTIONS

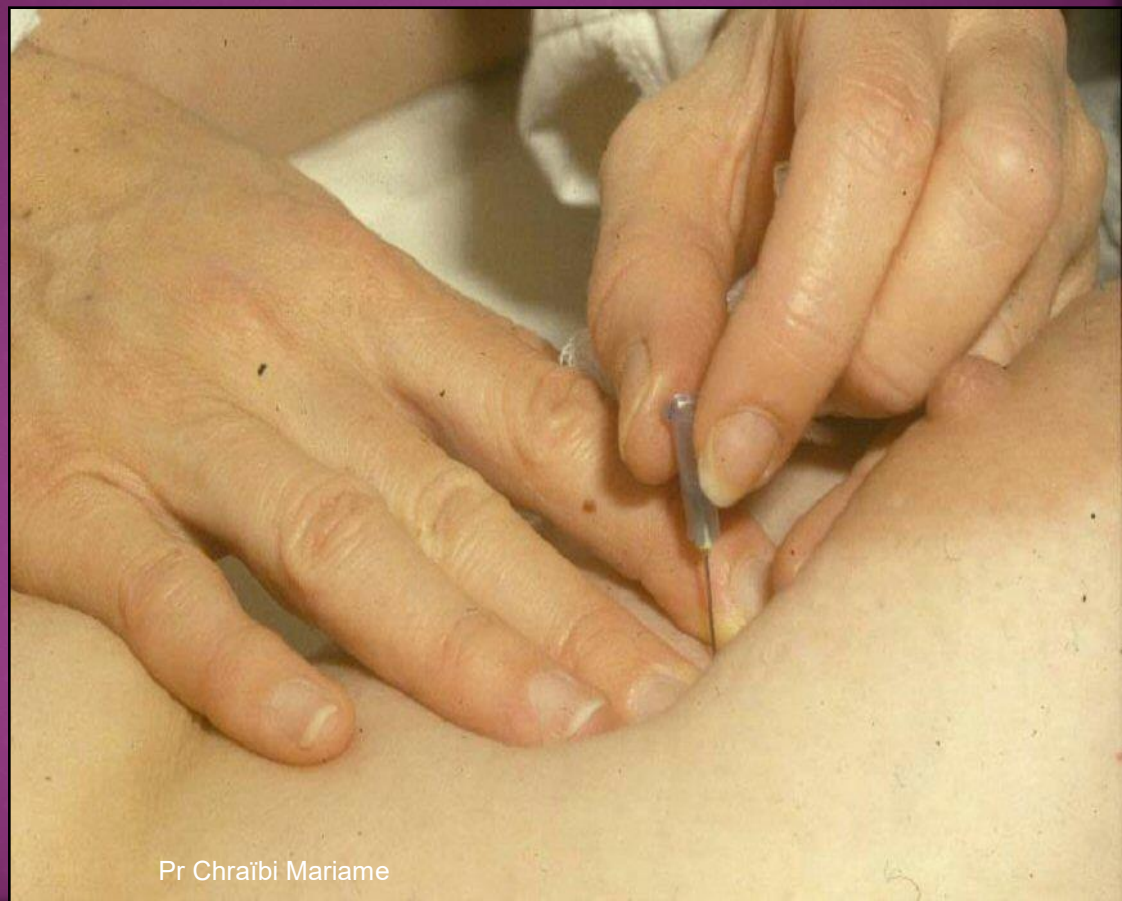
- Technique dite classique : ponction-aspiration
- Technique à l'aiguille seule sans aspiration

  - 3 prélèvements en des points différents de la lésion.
  - avec mouvements de va-et-vient et de rotation, dans plusieurs directions.

ACPT Lab

TECHNIQUE DE CYTOPONCTION





FIXATIONS ET COLORATIONS

- Séchage des lames à l'air pour coloration de

  May-Grünwald-Giemsa.

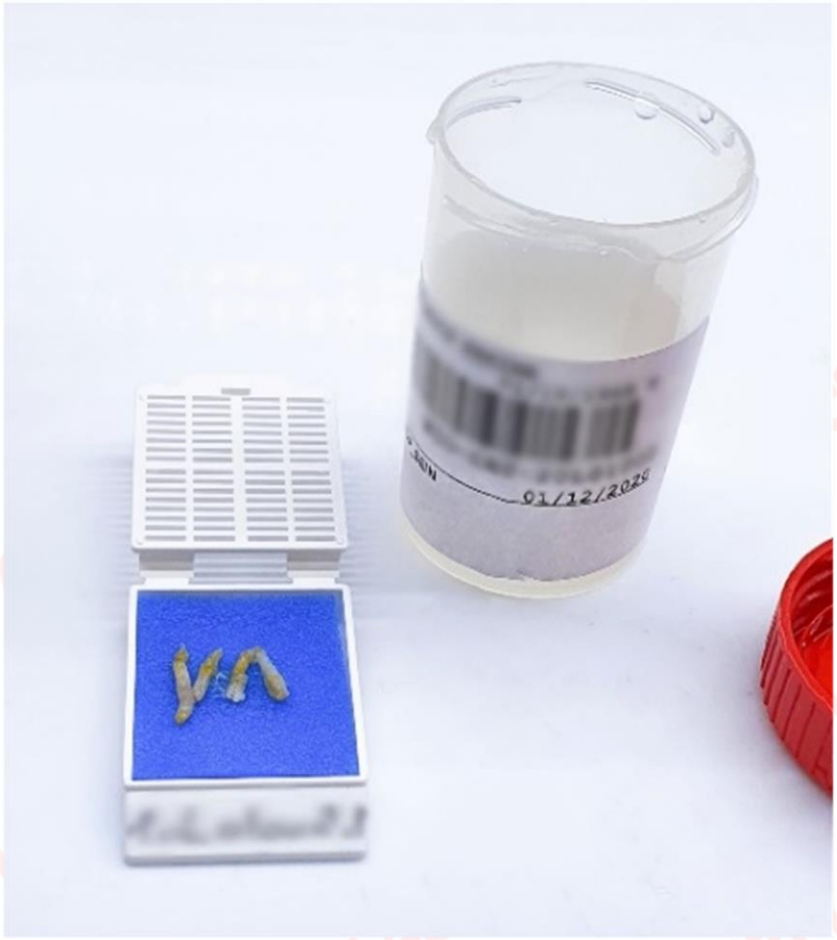
  Intérêt diagnostique : visualise bien les aspects sécrétoires et les substances conjonctives.

- Fixation dans liquide fixateur ou laque ou simple séchage à l'air avec rapide fixation à l'alcool pour coloration de **Papanicolaou**.

  Intérêt : bonne visualisation des détails chromatiniens et des mitoses. *(grading)*

ACPT Lab

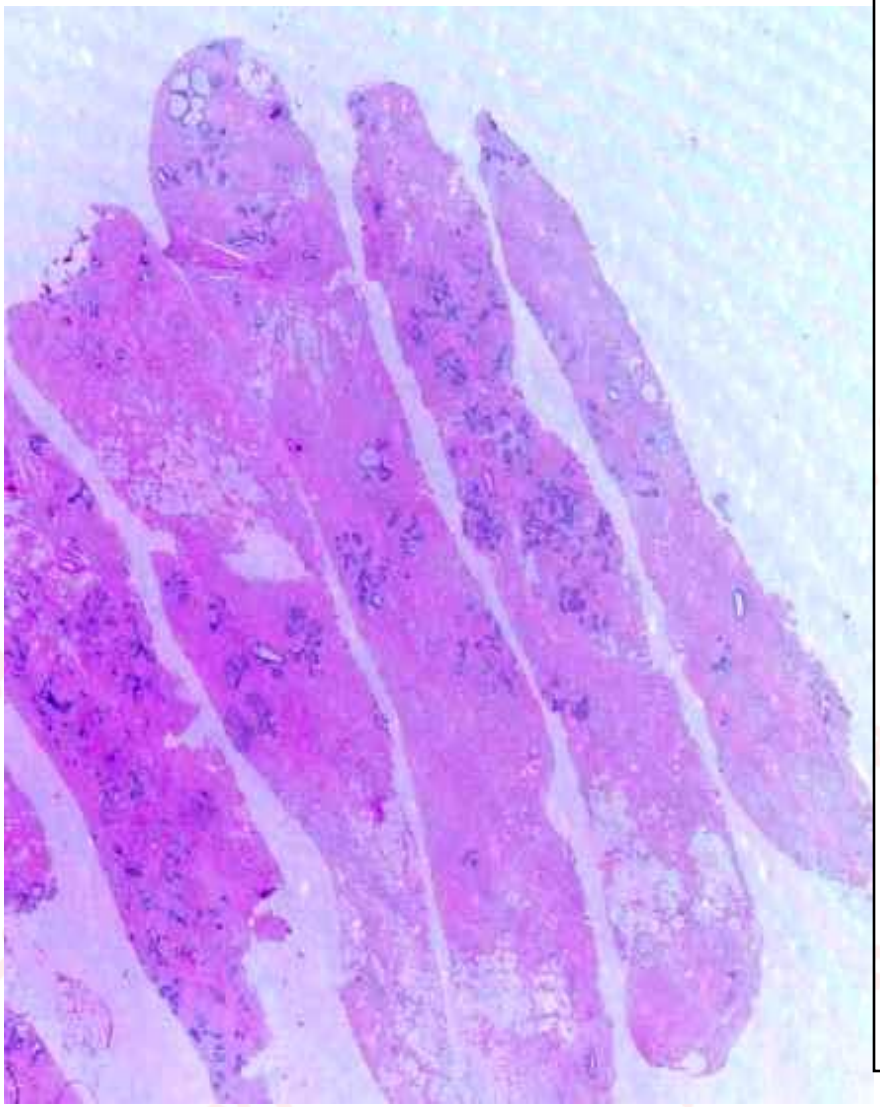
MICROBIOPSIE



- 18 G
- Biopince
- Difficulté dans les lésions bénignes et caractère fragmenté
- Sous estimation des cancers
- Non indiquée dans les microcalcifications

ACPT Lab

MACROBIOPSIE



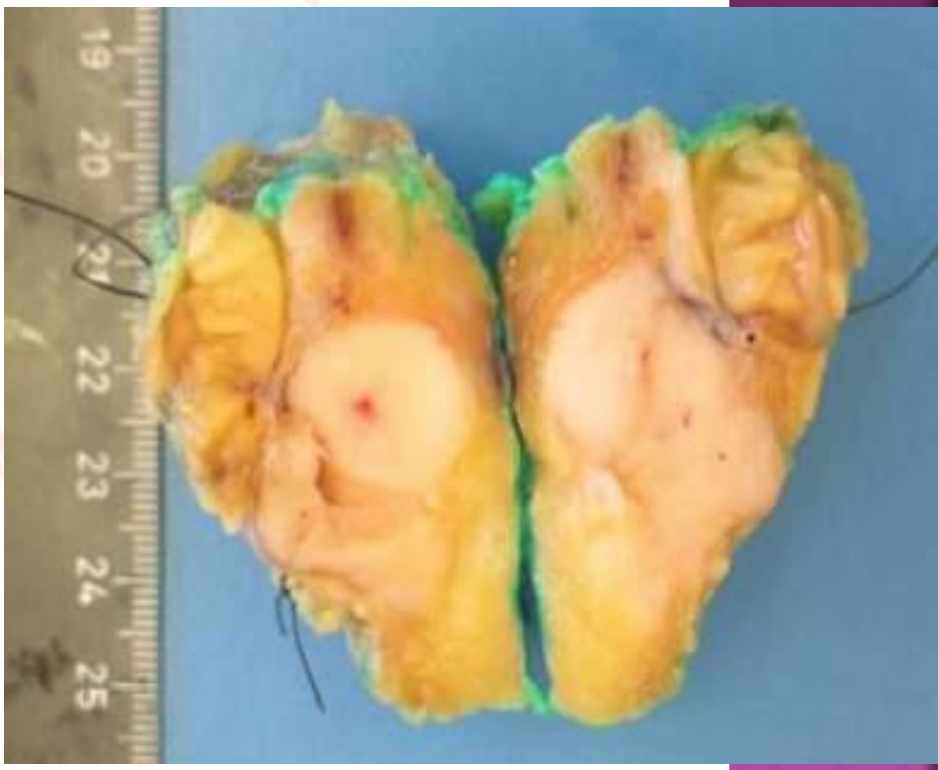
- 8-11G
- Mammotome
- Ponction unique
- **Indications**

American college of radiology

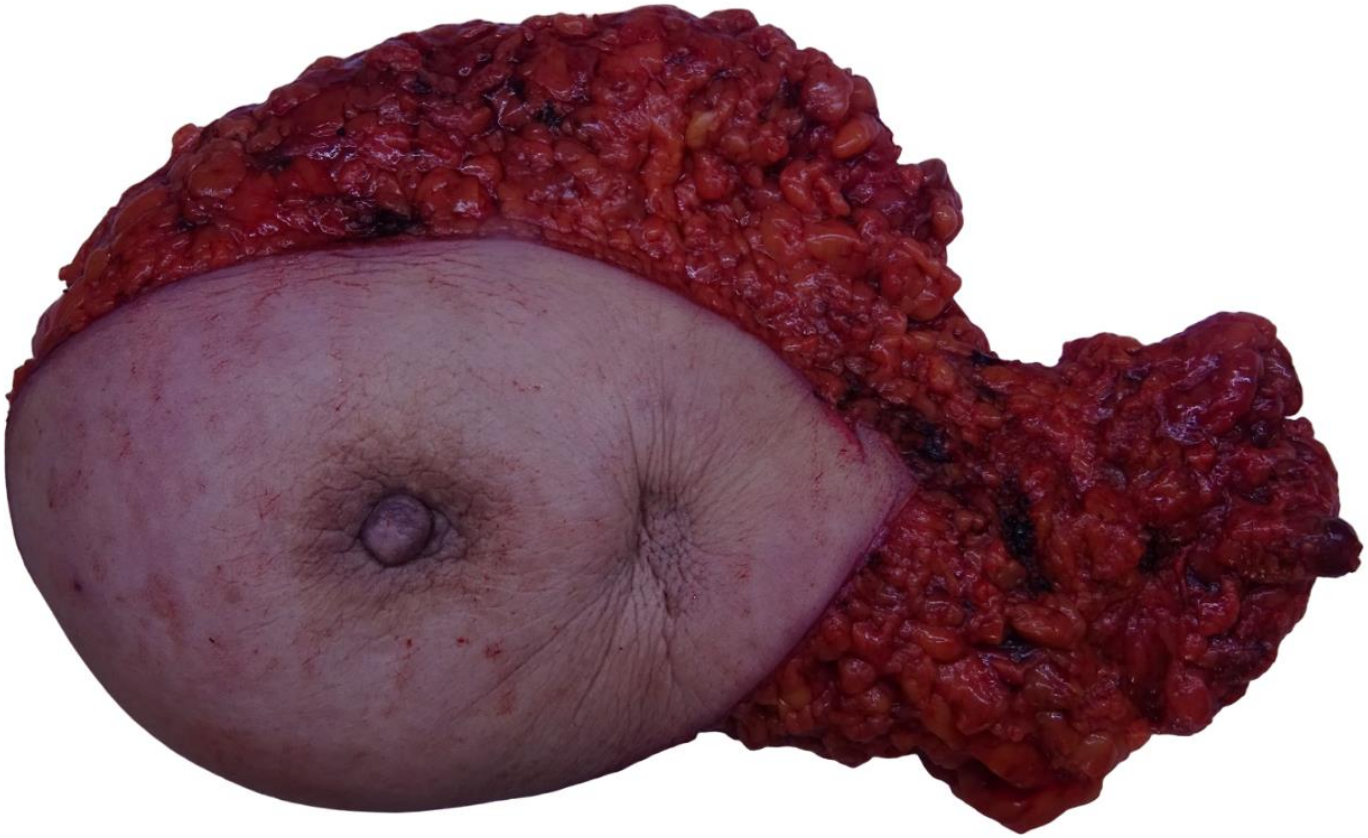
- ACR 4-5
- Microca moins de15 mm
- Opacités
- Multifocalité
- Suspicion de récidive locale
- Limites lésions sclérosantes/papillome

TUMORECTOMIE





ACPT Lab



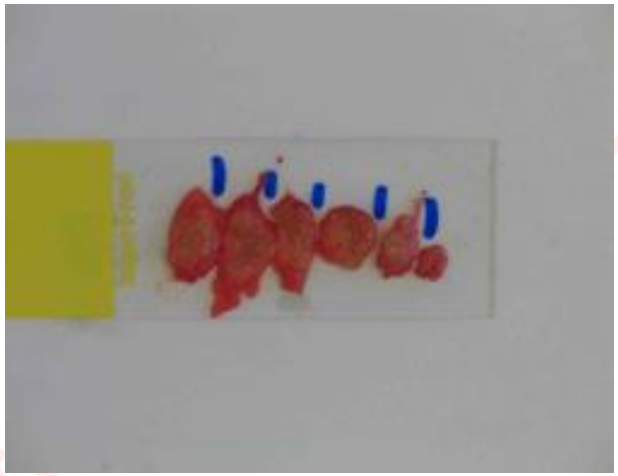
Mastectomie pour carcinome du sein
Service d'ACP CHU Mohammed VI Tanger

MASTECTOMIE

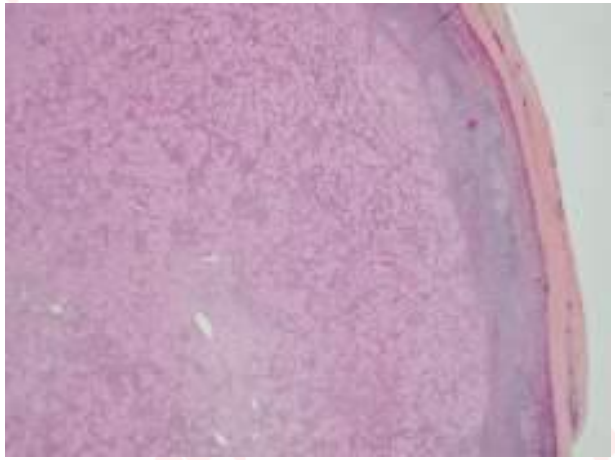


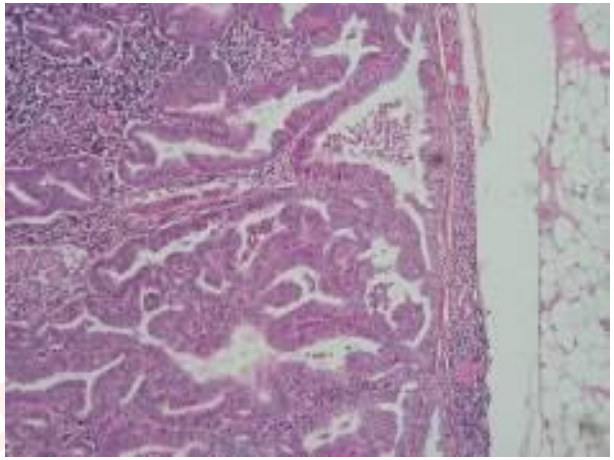
- **Orientation**
- **Encrage**
- **Mesure de la pièce et du lambeau cutané**
- **Pré-découpe de la pièce**
- **Repérage et description des lésions**
- **Repérer** le(s) nodule(s) à la vue ou à la palpation.
- **Les ouvrir** selon leur plus grand axe et en passant par leur milieu.
- **Décrire la ou les tumeurs :**
  - · **Taille** (plus grand axe)
  - · **Situation** (quadrant)
  - · **Distance** par rapport aux **berges d'exérèse**
- **Pré-découpe du mamelon**
- **Fixation de la pièce**
- **Prélèvement de la tumeur**
  - **La tumeur** : (3 blocs minimum)
  - · **Les limites** en cas de tumeur profonde : zone encrée la plus proche de la tumeur
  - · **Le lit de tumorectomie antérieure** : 10 à 15 prélèvements sur la zone
  - · **Post traitement néo-adjuvant** : prélever les zones cicatricielles et le quadrant initialement atteint (10 prélèvements)
  - · **En cas de CCIS** : le quadrant atteint (10 prélèvements)
  - · **Le mamelon**
  - · **Autres quadrants** : prélèvement des lésions macroscopiques.
- **Curage axillaire**

Ganglion sentinelle









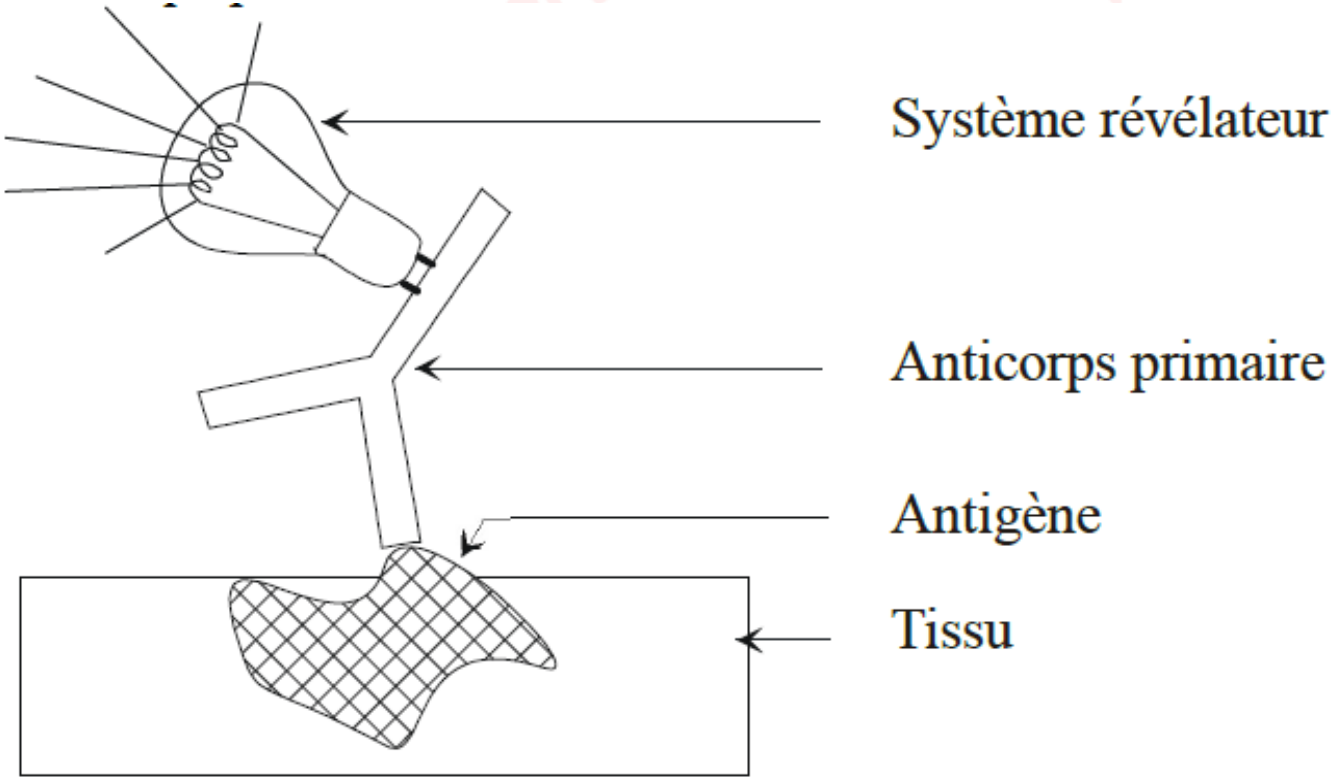
Métastase
> 2 mm

Micrométastase
0,2-2 mm

Cellules isolées
< 0,2 mm

IMMUNOHISTOCHIMIE

- Intérêt diagnostique
- Définition de facteurs pronostiques
- Définition de facteurs prédictifs de réponse thérapeutique



Étude Immunohistochimique

.

La technique consiste à rechercher l'expression tumorale des récepteurs antigéniques hormonaux à l'œstrogène et à la progestérone, le statut HER2 et l'indice de prolifération Ki67.

Les marquages immunohistochimiques ont été réalisés de manière automatisée
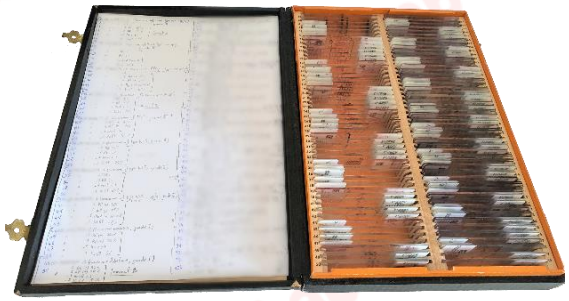




Anticorps	Marquage retenu
RE	Nucléaire
RP	Nucléaire
HER2	Membranaire
Ki67	Nucléaire

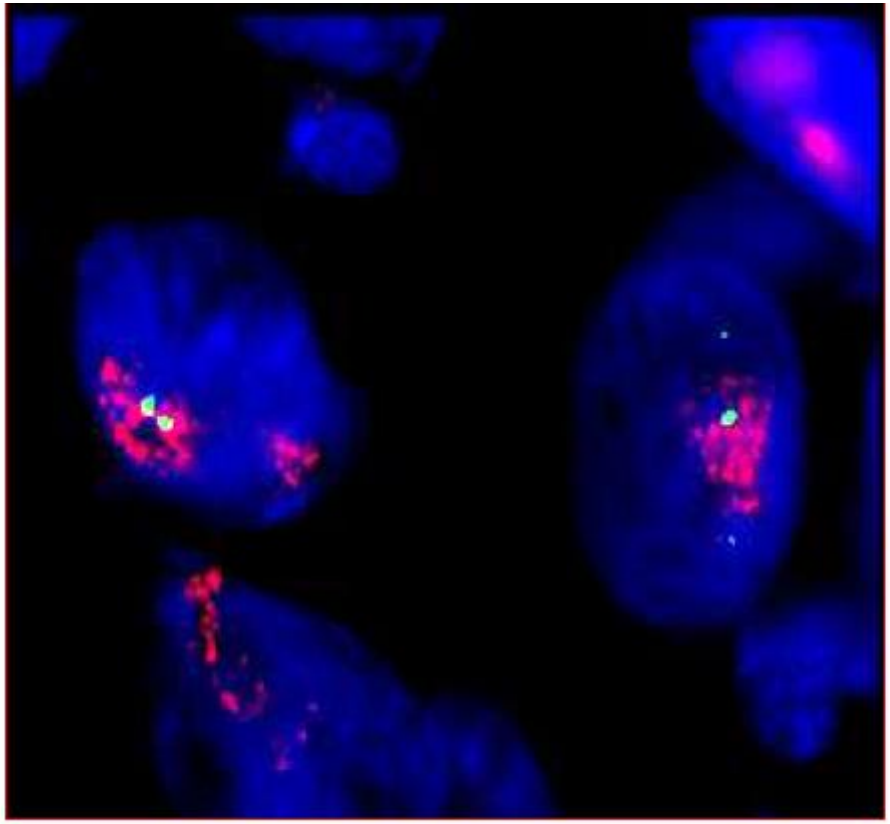
Analyse microscopique et enregistrement des résultats

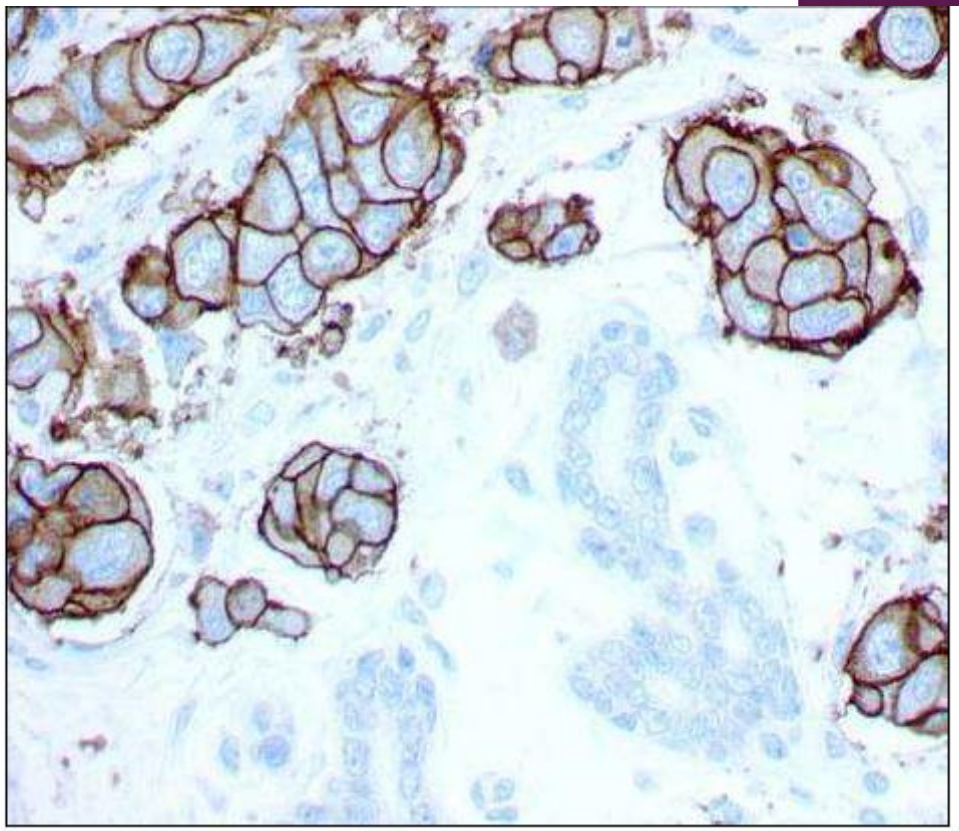
L’analyse microscopique consiste à évaluer l’expression des RH (RE/RP) et du Ki67 et le statut HER2 pour chaque cas d’étude.





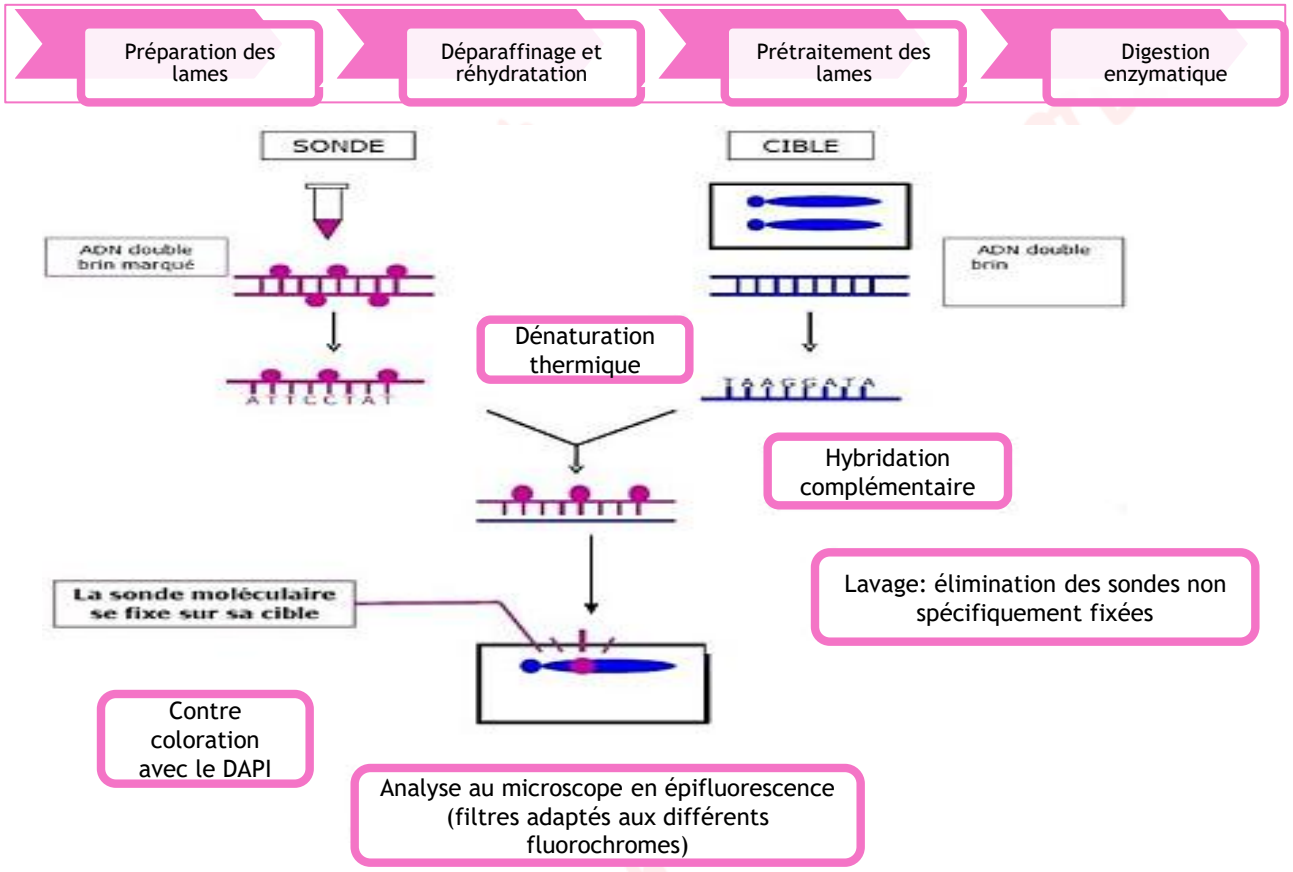
FISH





ACPT Lab
ACPT Lab
ACPT Lab

Les étapes de la technique de FISH



(Dj, 2019)

EXAMEN EXTEMPORANÉ

- Contre indications :

- Taille moins de 1cm
- Lésion non palpable
- Cicatrice radiaire
- Lésion papillaire

ACPT Lab

CLASSIFICATION OMS 2019 DES CANCERS DU SEIN

Regroupement des entités histologiques dans le groupe **NST**

Carcinomes médullaires	Carcinomes spécifiques

Émergence de **deux nouvelles entités** histologiques

Cystadénocarcinome mucineux	Carcinome à cellules hautes à polarité inversée

Utilisation de **deux paramètres** dans le compte rendu ACP

Tils	**Compte mitotique par mm2**

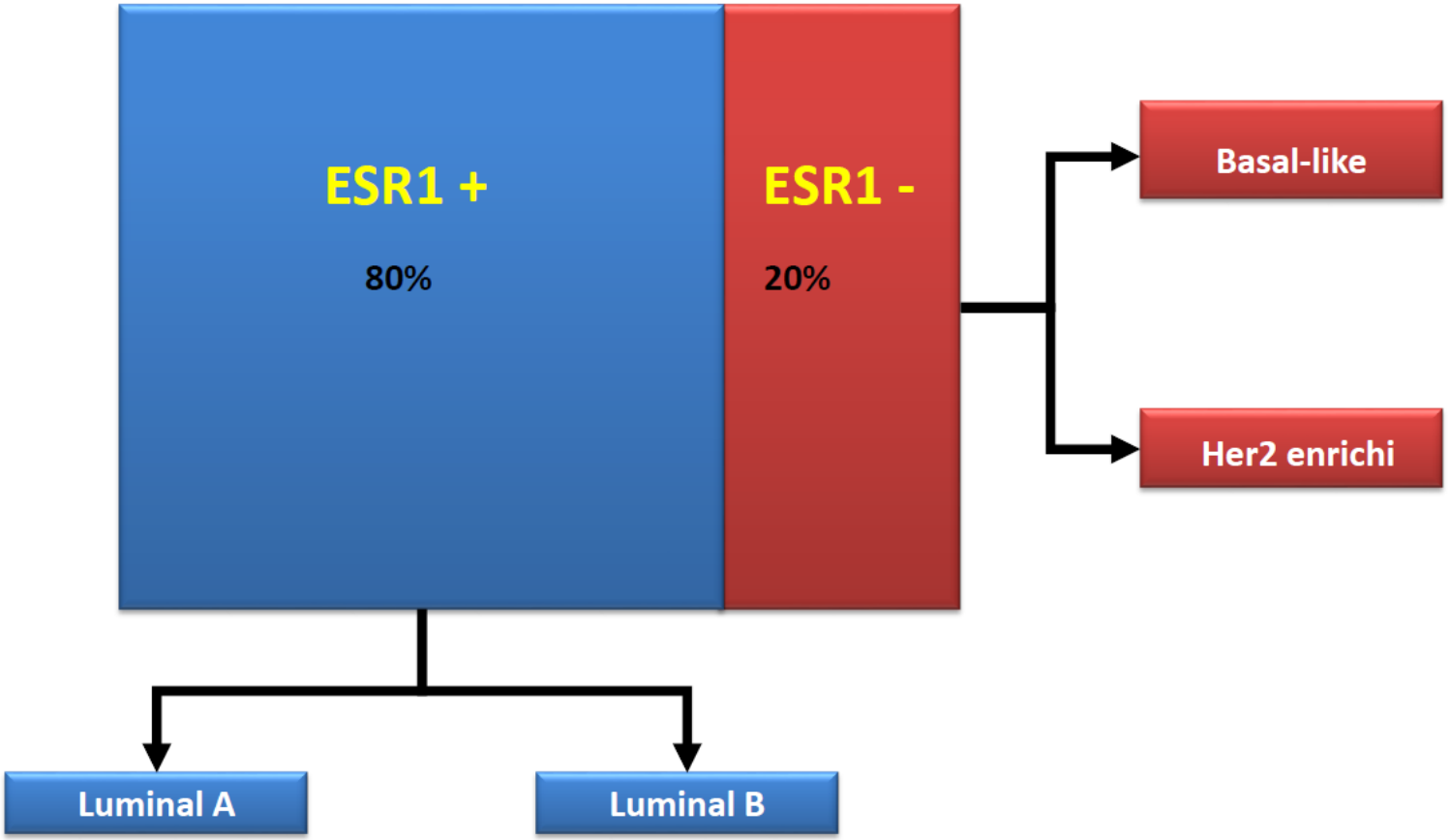
ACPT Lab

Topic	Status in WHO 2012	Change in WHO 2019
Mitotic counts	Expressed per 10 HPFs	Given per mm^2
Carcinoma with medullary features	Separate entity	Now regarded as TIL-rich IBC-NST
Oncocytic, lipid-rich, glycogen-rich clear cell, sebaceous, pleomorphic, melanotic, oncocytic and choriocarcinomatous carcinomas, carcinoma with osteoclast-like giant stromal giant cells	Separate entities	Now regarded as rare variants of carcinoma NST
Inflammatory, bilateral and non-synchronous breast carcinomas	Separate entities	Now recognised as distinct clinical presentations rather than special subtypes
Lobular carcinoma *in situ*	Classic, pleomorphic types	Classic, pleomorphic and florid types
Neuroendocrine neoplasms	–	True primary neuroendocrine neoplasms are typed as NET, SCNEC, or LCNEC
Neuroendocrine differentiation	–	Overridden by morphological tumour type (NST, mucinous, solid papillary)
Well-differentiated liposarcoma in phyllodes tumours	Histological criterion of malignancy by itself	No longer a histological criterion of malignancy by itself
Mucinous cystadenocarcinoma	Not recognised	Recognised as a new entity
Breast tumour resembling the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma; solid papillary carcinoma with reverse polarity	–	Now grouped as tall cell carcinoma with reversed polarity
Periductal stromal tumour	Separate fibroepithelial entity	Variant of phyllodes tumour
Mesenchymal tumours, haematolymphoid tumours, and genetic tumour syndromes	–	Covered in dedicated chapters

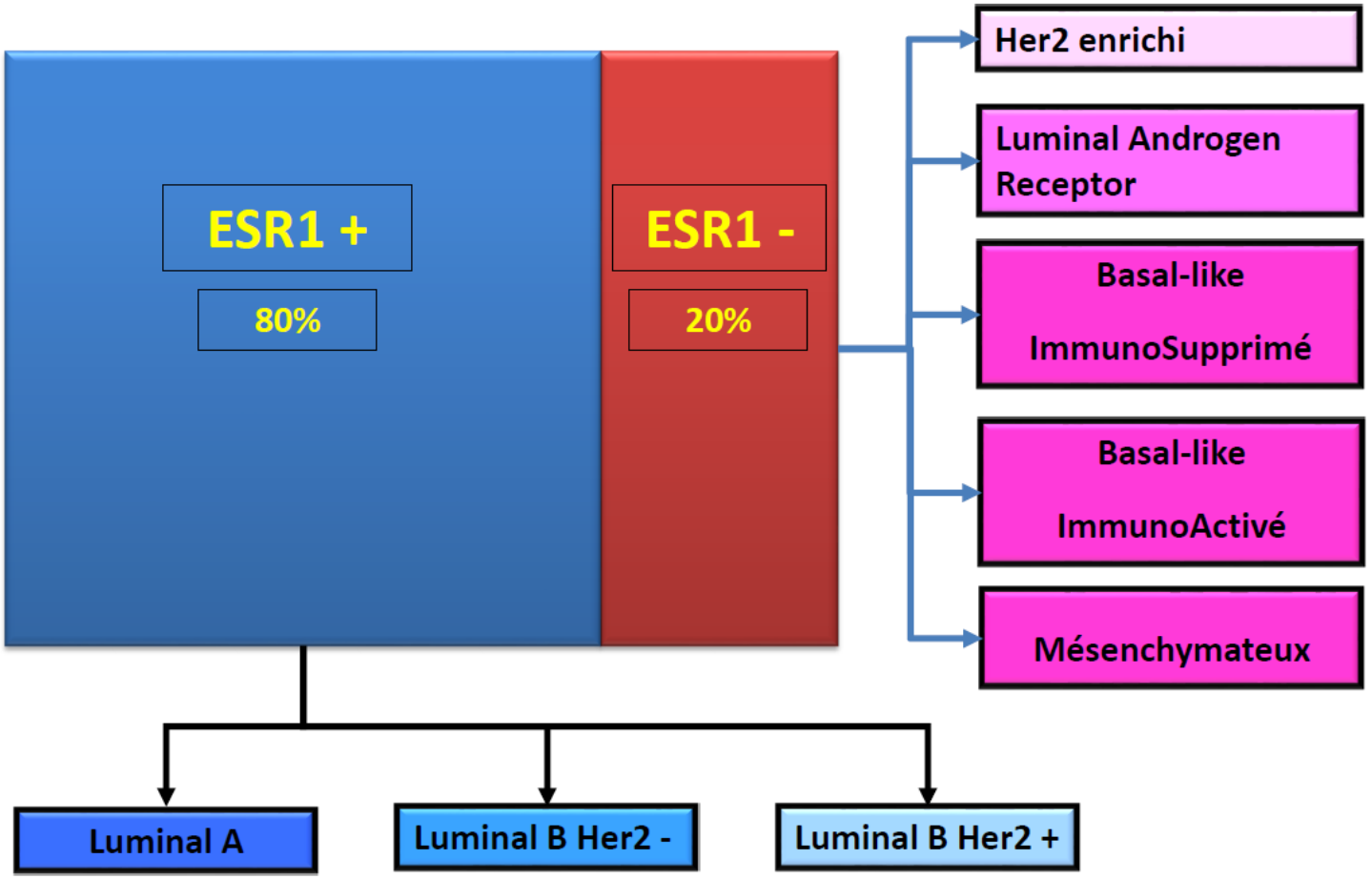
Histopathology 2020, 77, 181–185

ACPT Lab

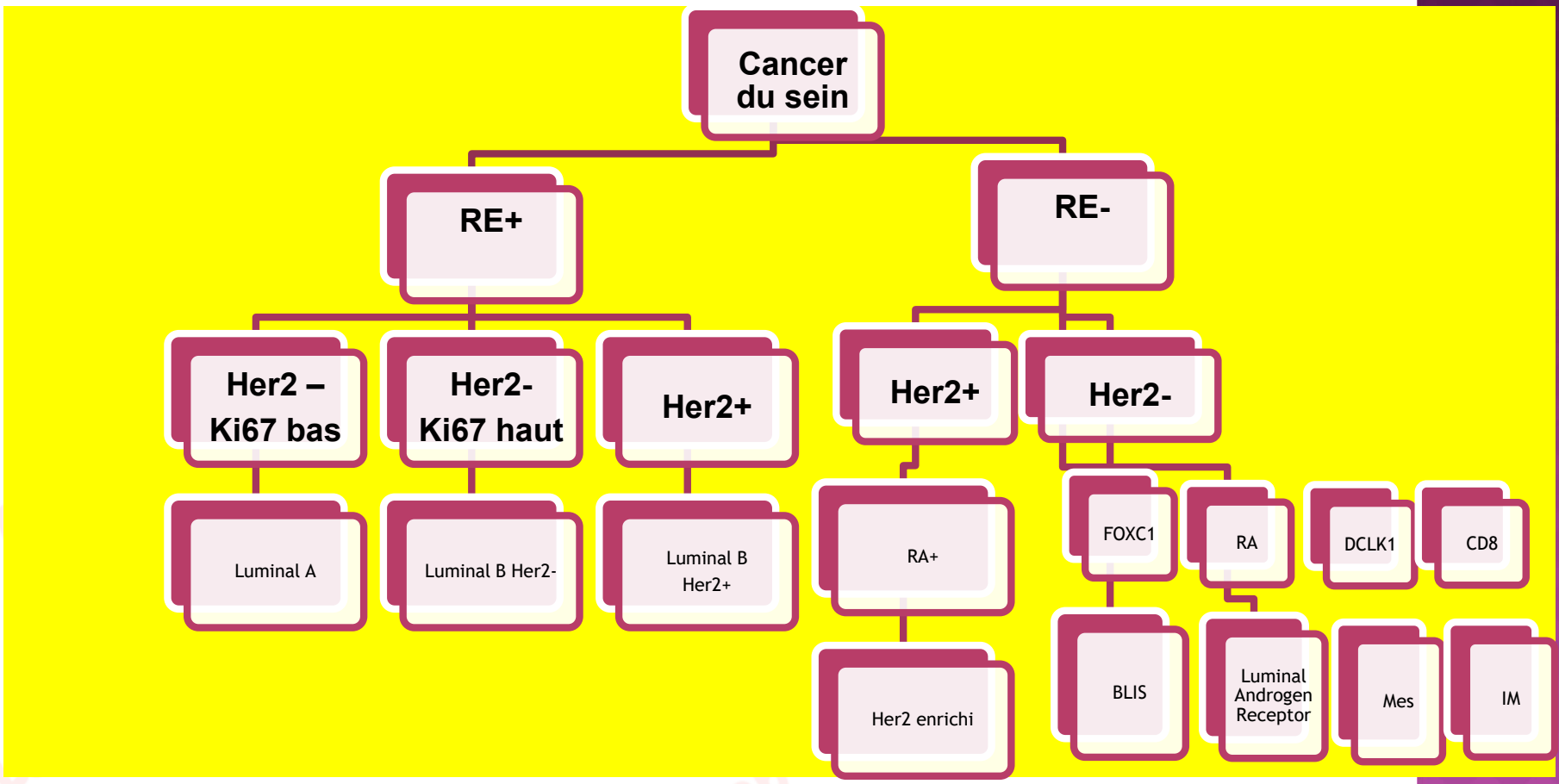
CLASSIFICATION INTRINSÈQUE 2001



CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE 2021



Classification moléculaire du cancer du sein



Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013/ Zhao 2020



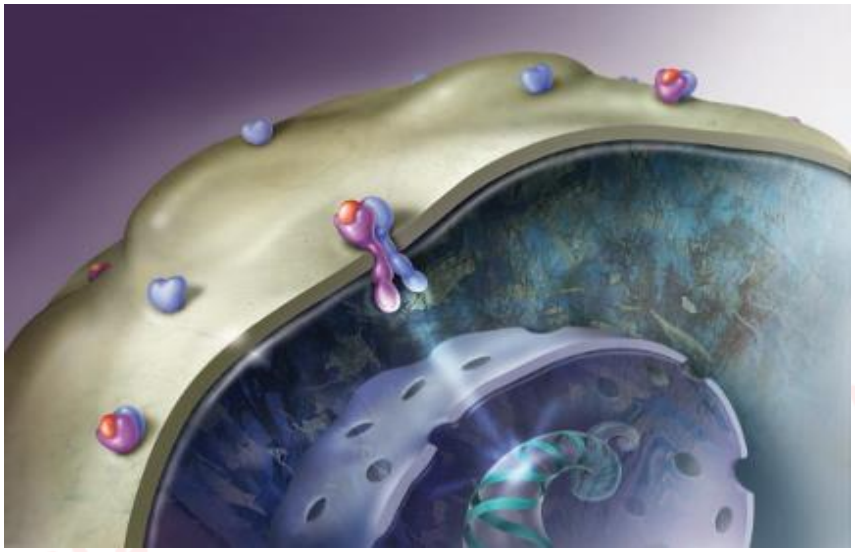
HER2= C-ERB-B2 =ERBB2

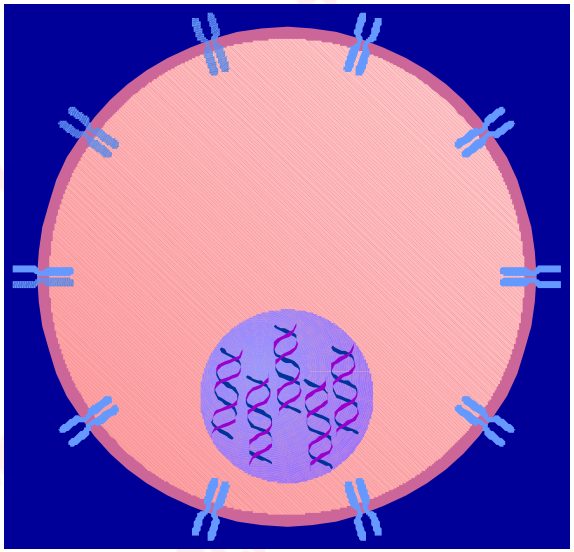
Oncogène = Chromosome 17q21

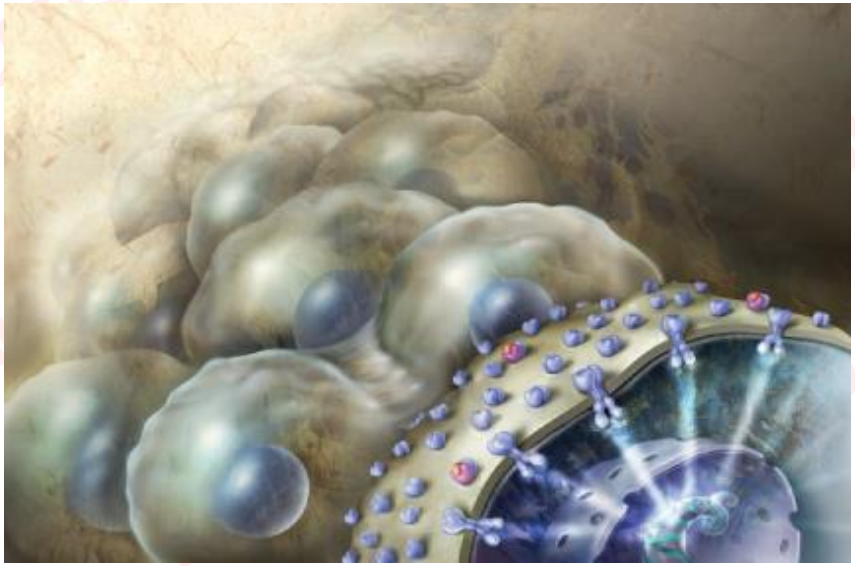
- Code pour un récepteur transmembranaire de la famille des tyrosine kinases
- •Amplifié
- – dans environ 15 % des cancers du sein invasifs
- – dans 50% des carcinomes canalaires in situ,
- – dans 90% des maladies de Paget du mamelon
- Non amplifié dans le sein normal

ACPT Lab

CANCÉROGENÈSE CERB2 17Q12









HER2= C-ERB-B2 =ERBB2

- HER2 ⟶ protéine
- Protéine = R transmembranaire à activité TK
- Famille des R à l'EGF
- Pas de ligand connu
- Fonctionne en hétérodimère
- Forte activité mitogène

ACPT Lab

HER2= C-ERB-B2 =ERBB2

Surexpression HER2

↓

Homodimérisation

↓

Activité accrue mitogène ⟶ + prolifération C

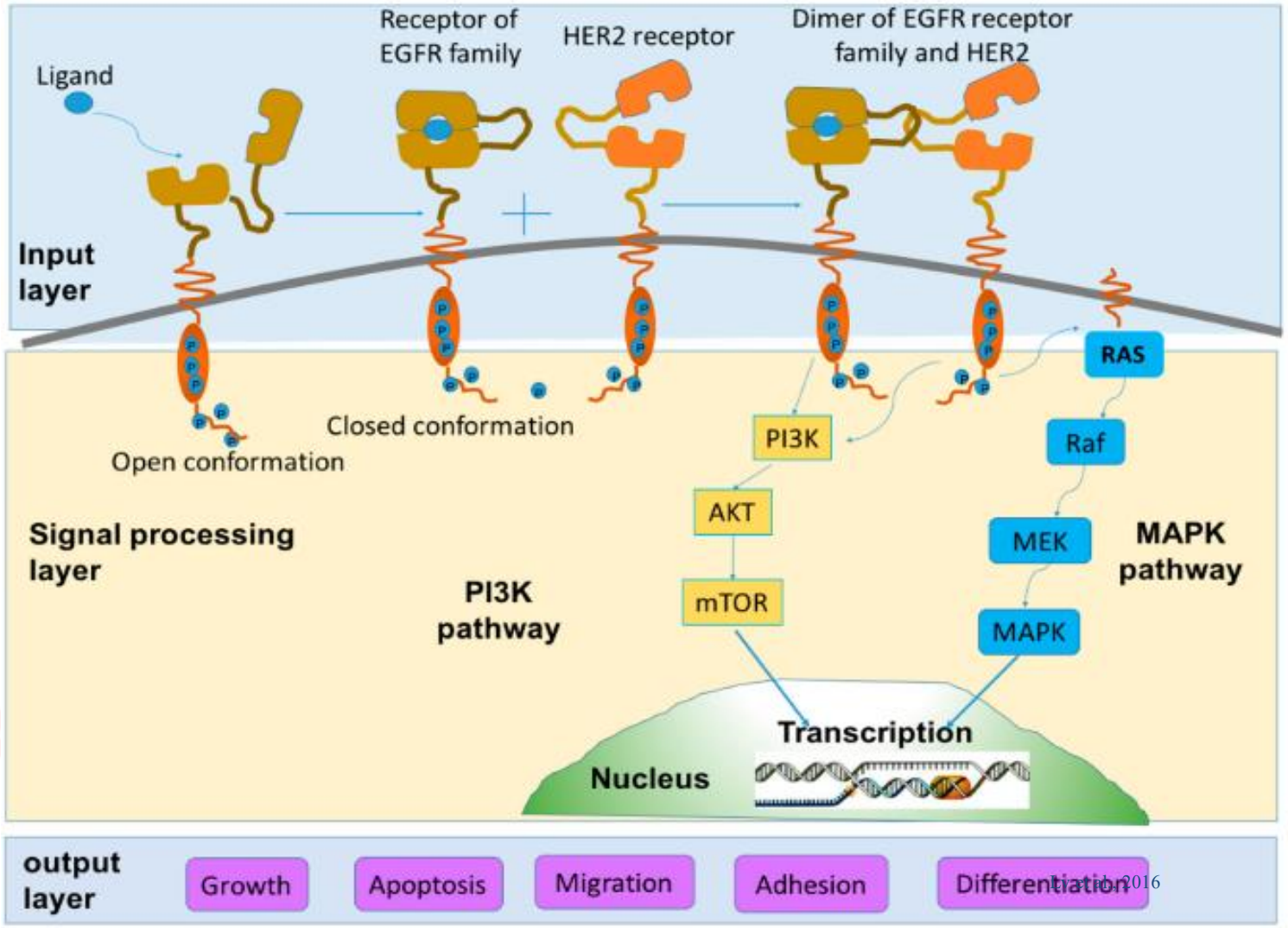
- Apoptose

invasion tumorale

néoangiogenèse

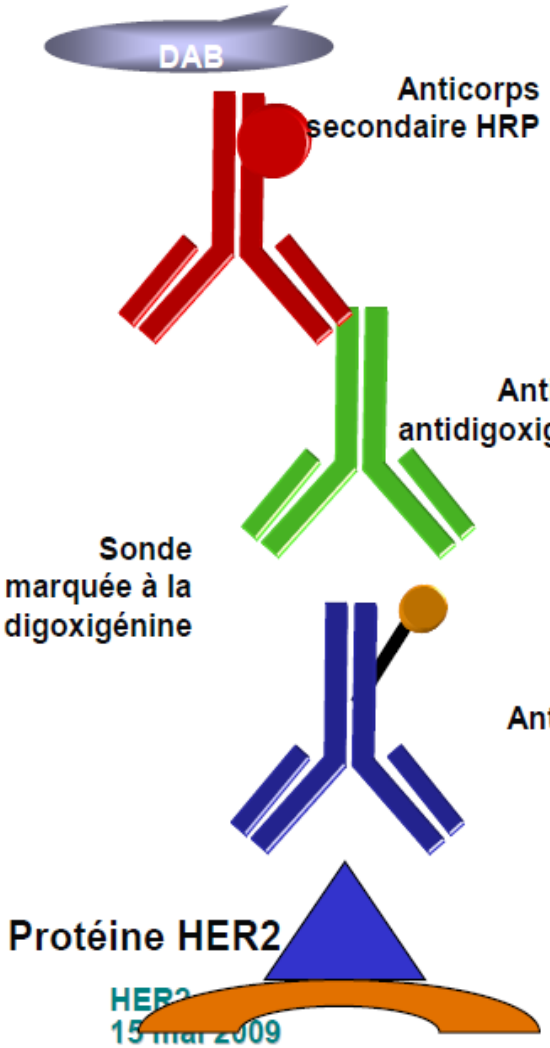
progression tumorale

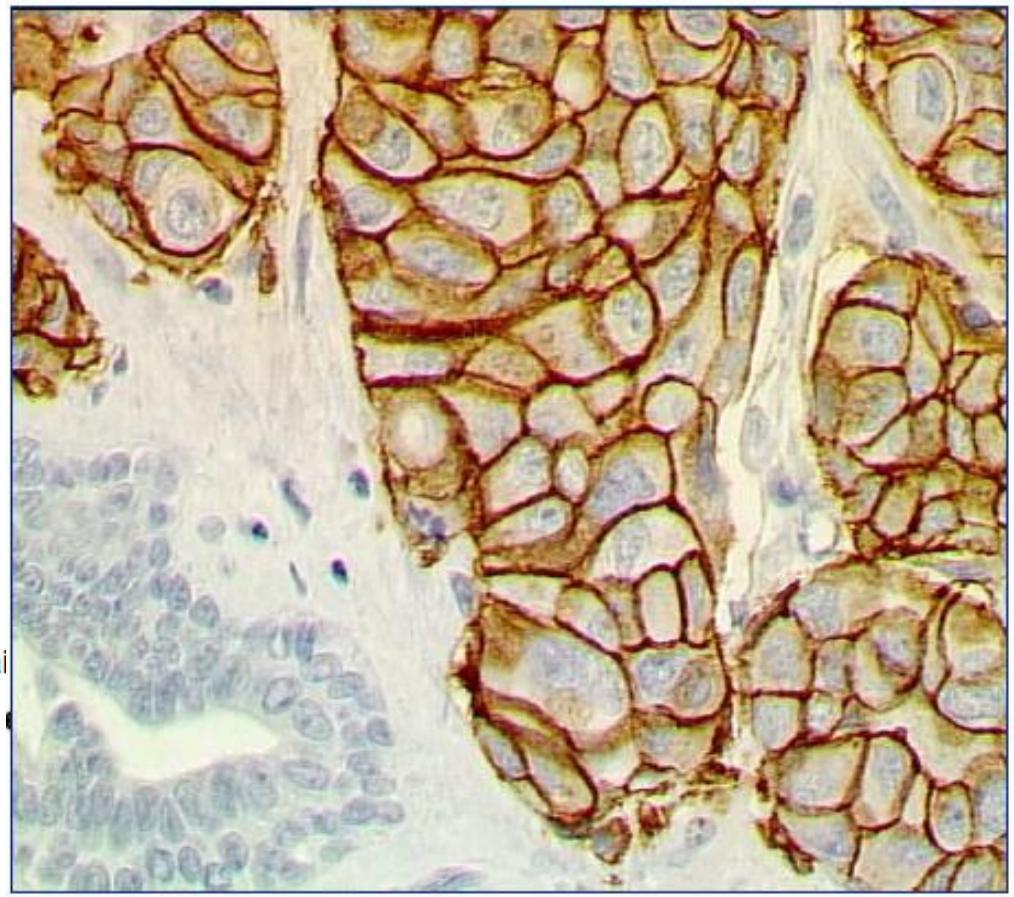
ACPT Lab



Les voies de signalisation PI3K et MAPK sont les deux principales voies de transduction de signalisation qui favorisent la prolifération cellulaire en inhibant l'apoptose cellulaire.

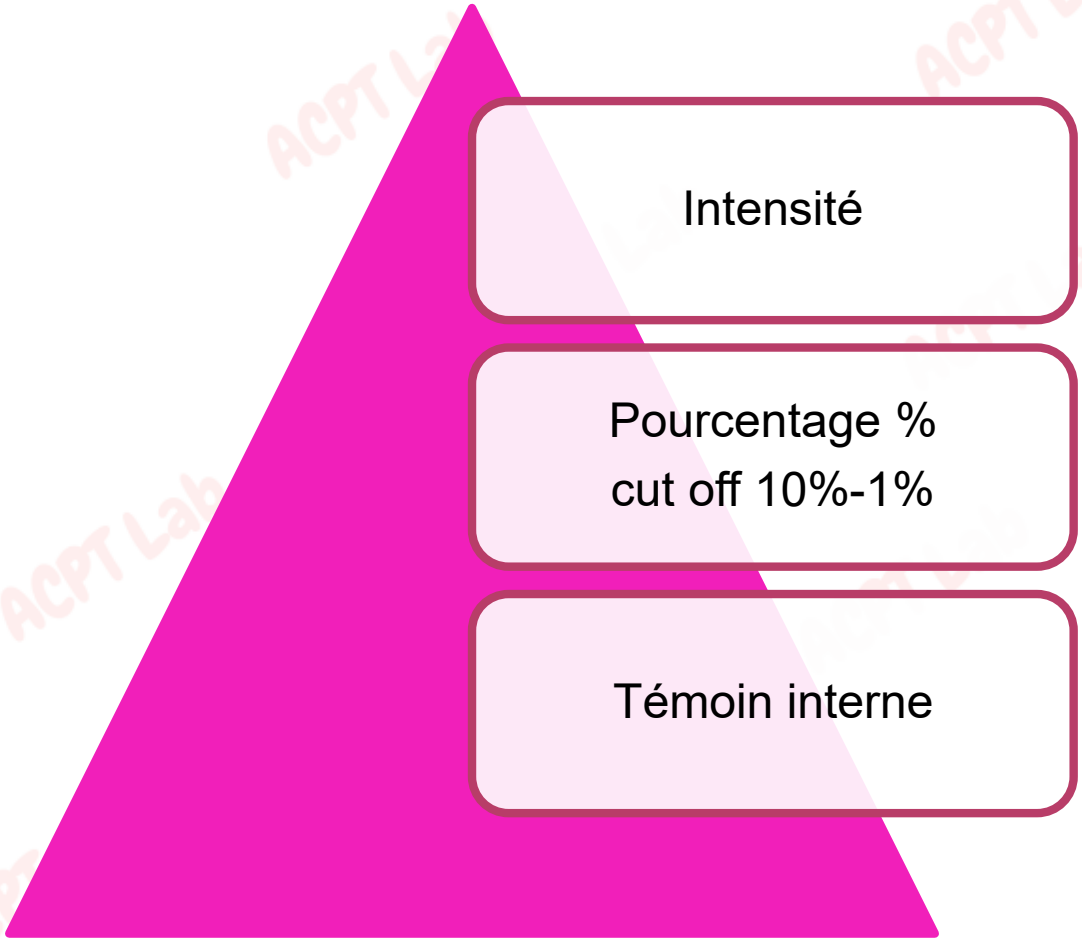
HER2 - IMMUNOHISTOCHIMIE



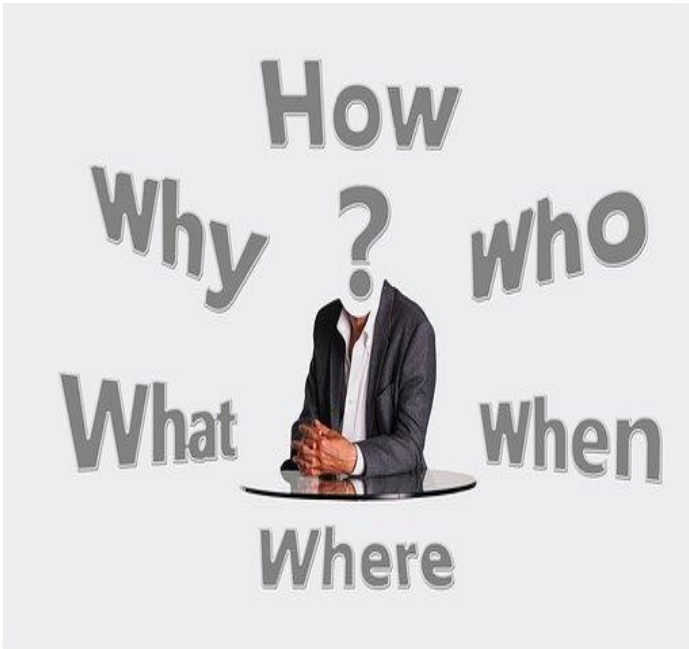


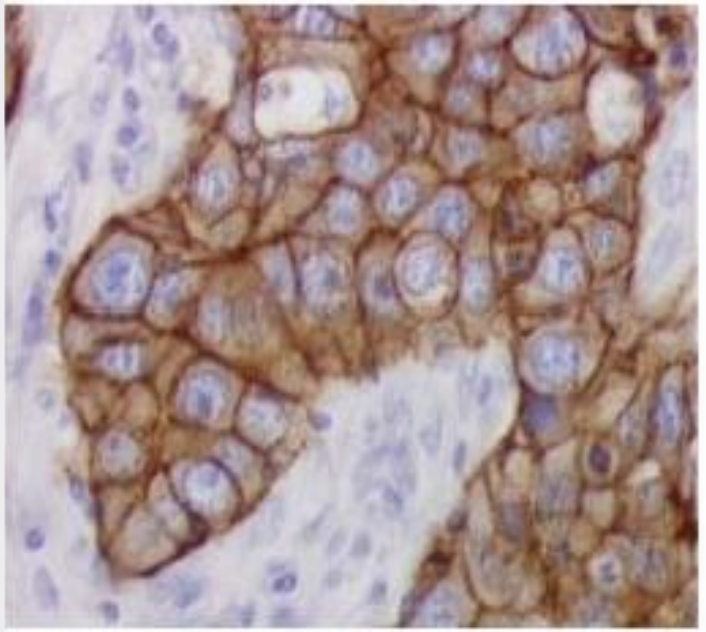
IMMUNOHISTOCHIMIE
FACTEURS PRÉDICTIFS DE RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

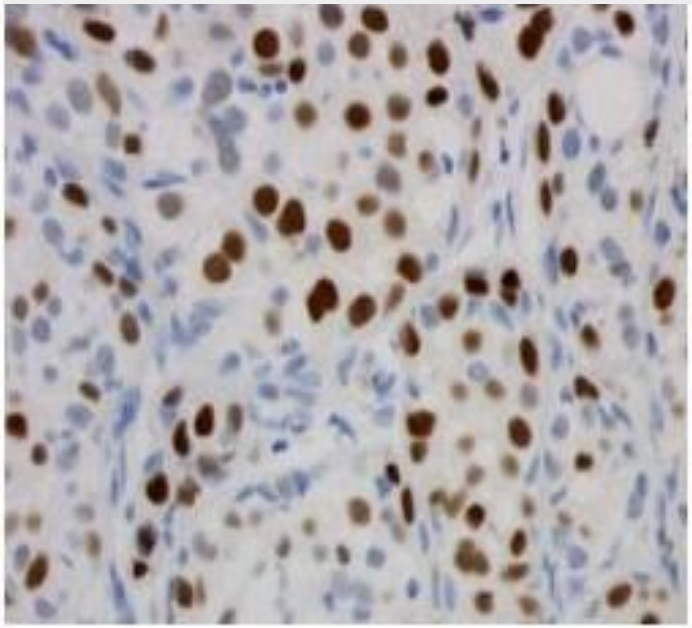
- **RH : Récepteurs hormonaux**

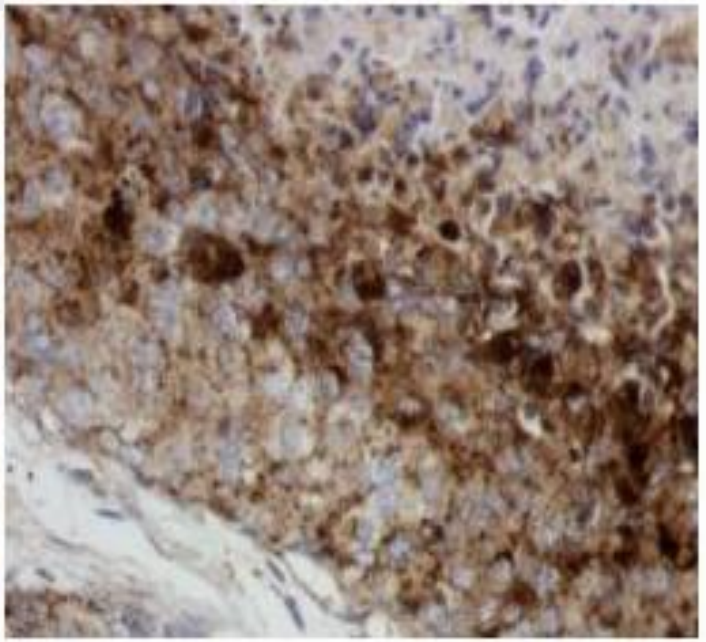


ACPT Lab

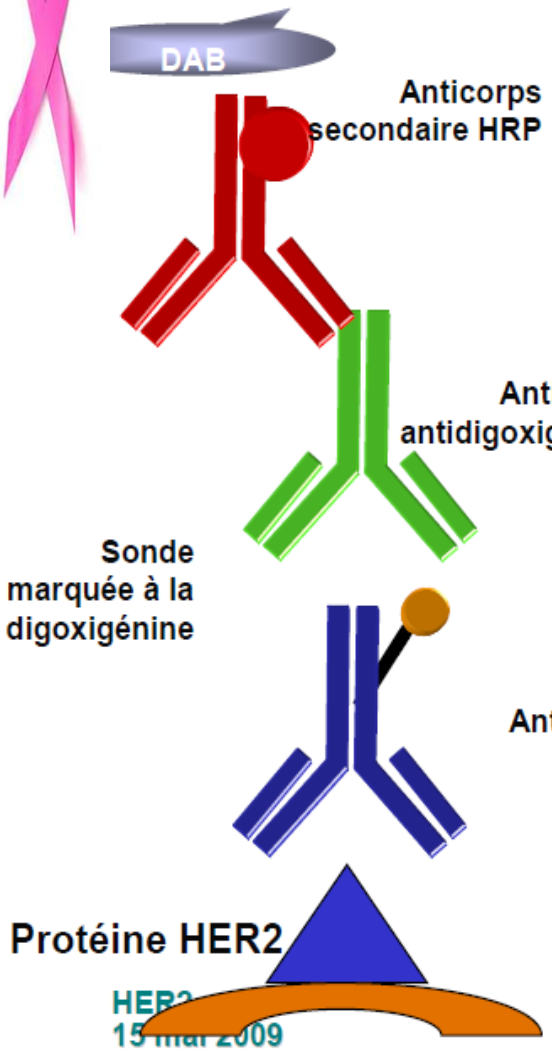

How
Why
?
who
What
When
Where

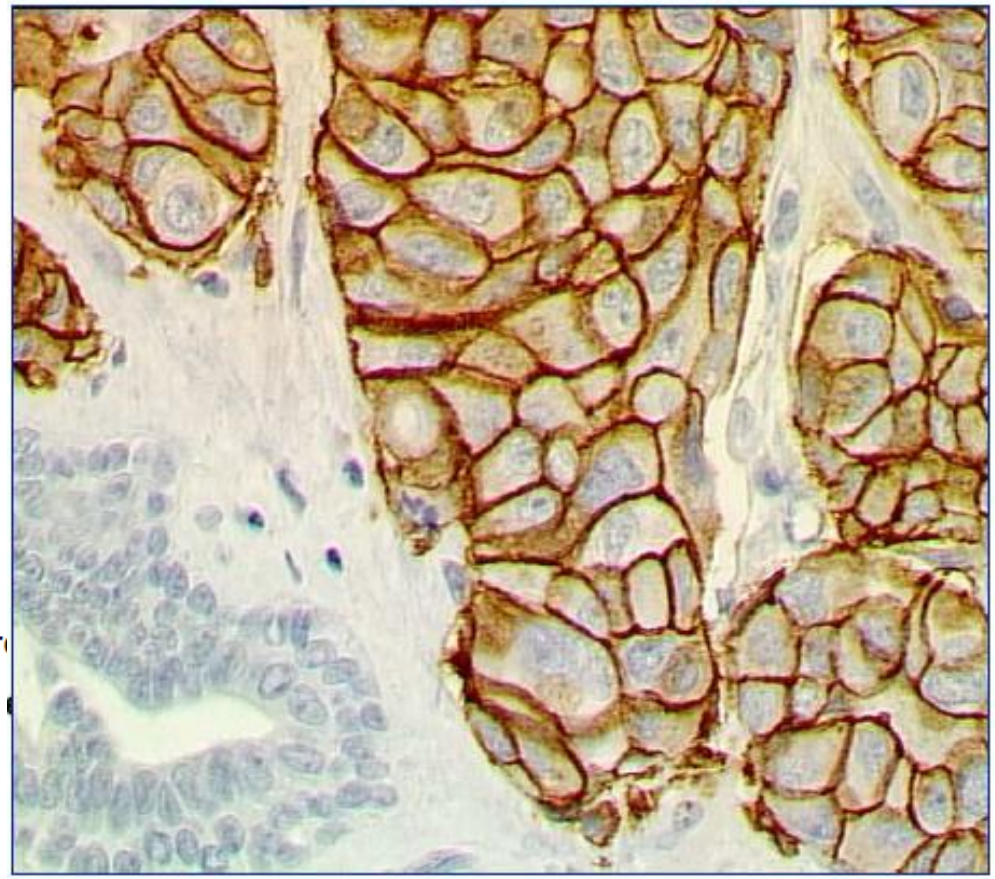






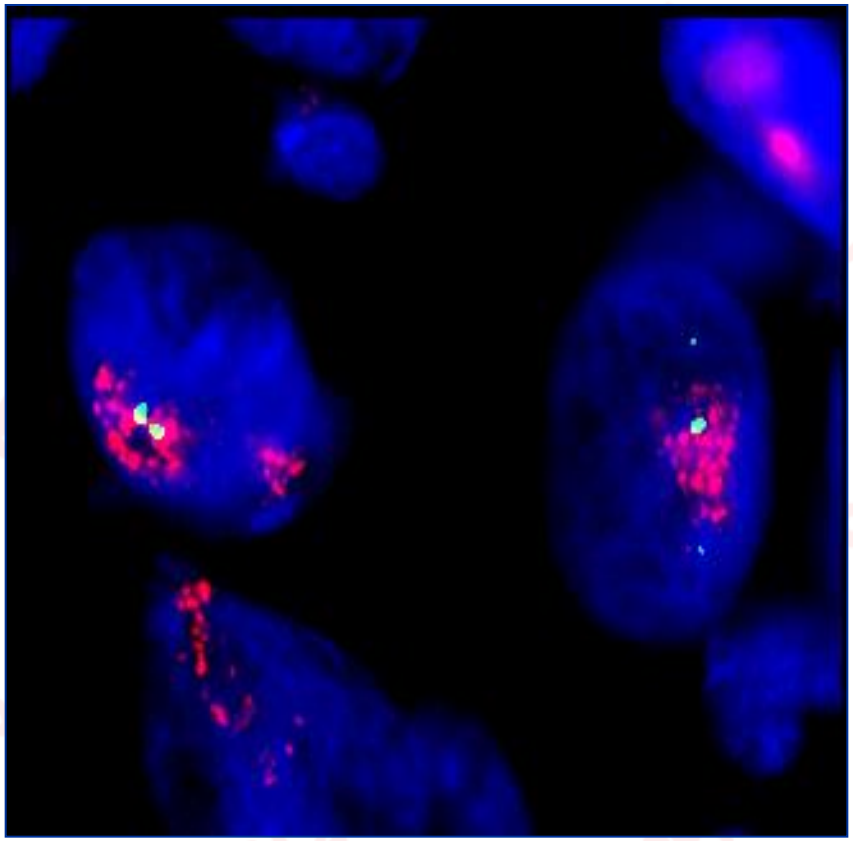
HER2 - IMMUNOHISTOCHIMIE

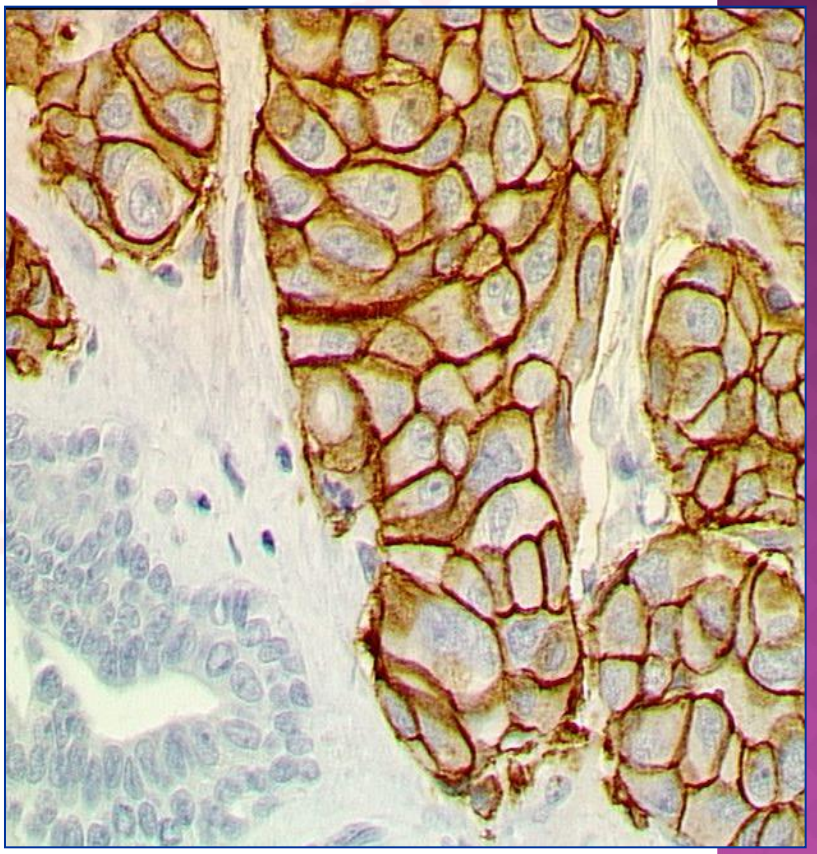


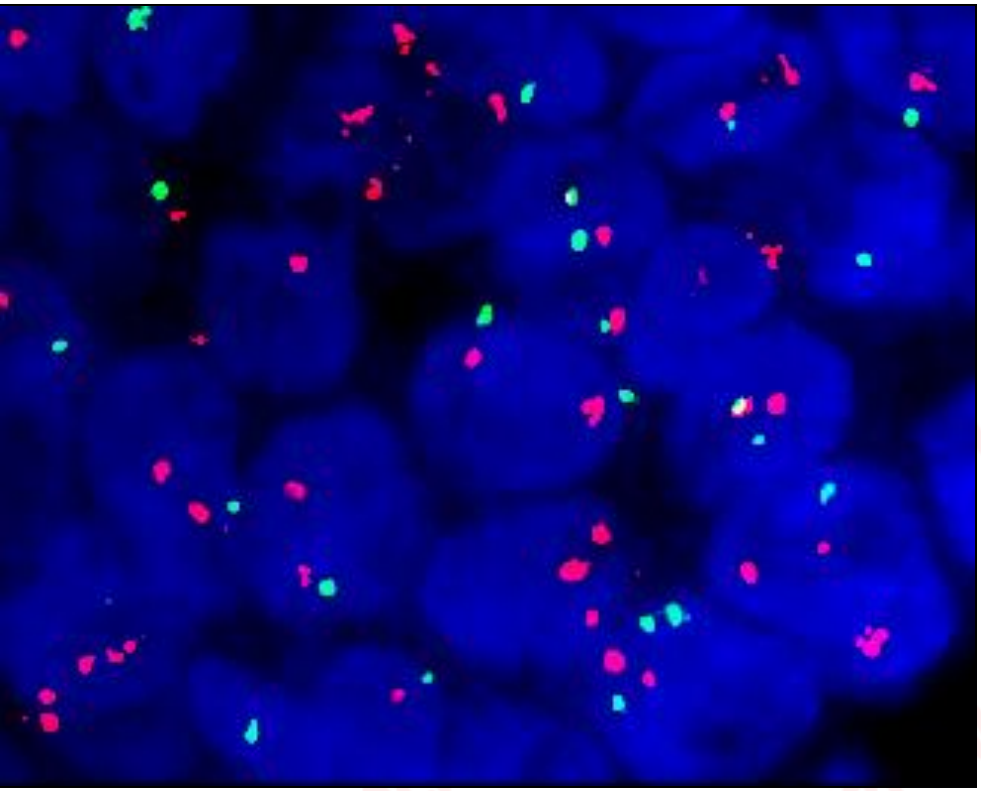


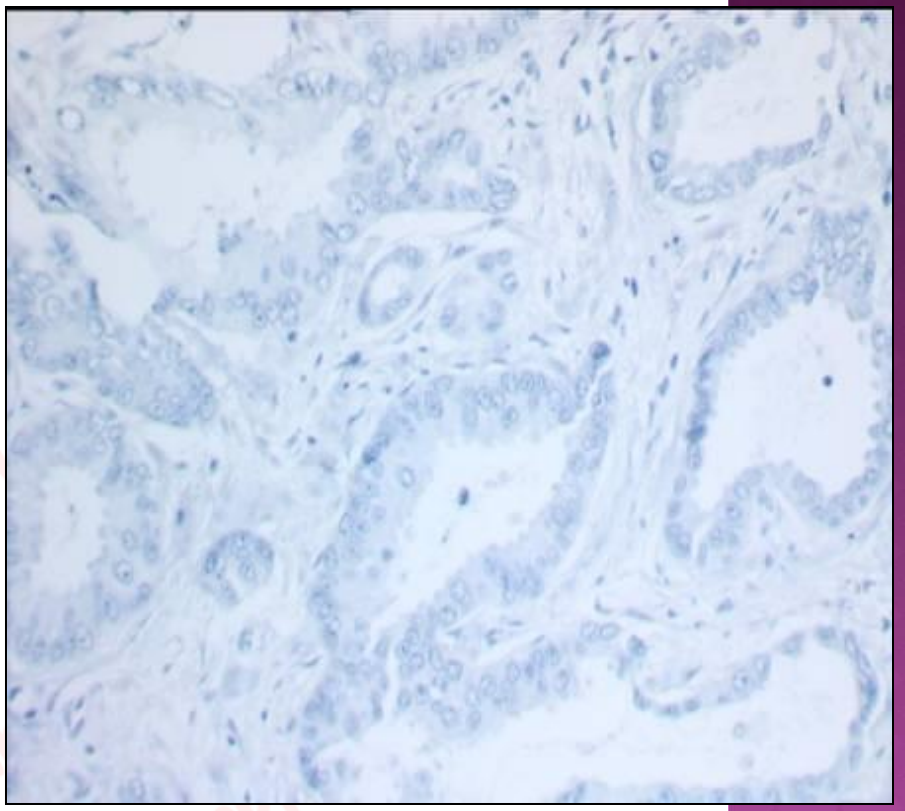
Oncogène HER2, chr 17q1-2

Activation par amplification → **Surexpression de la protéine**



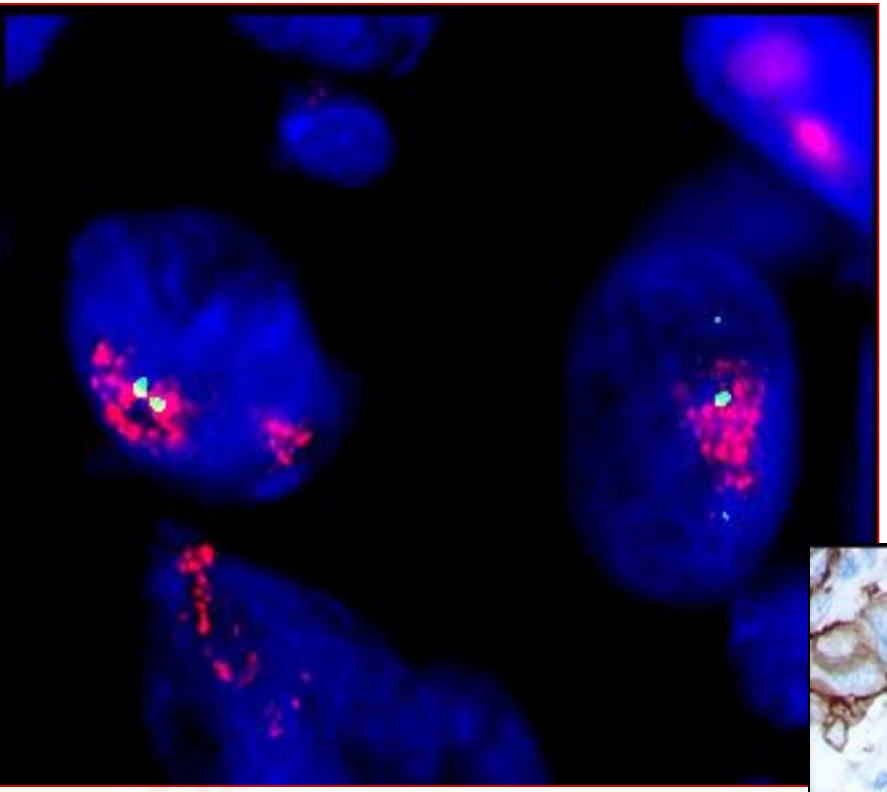


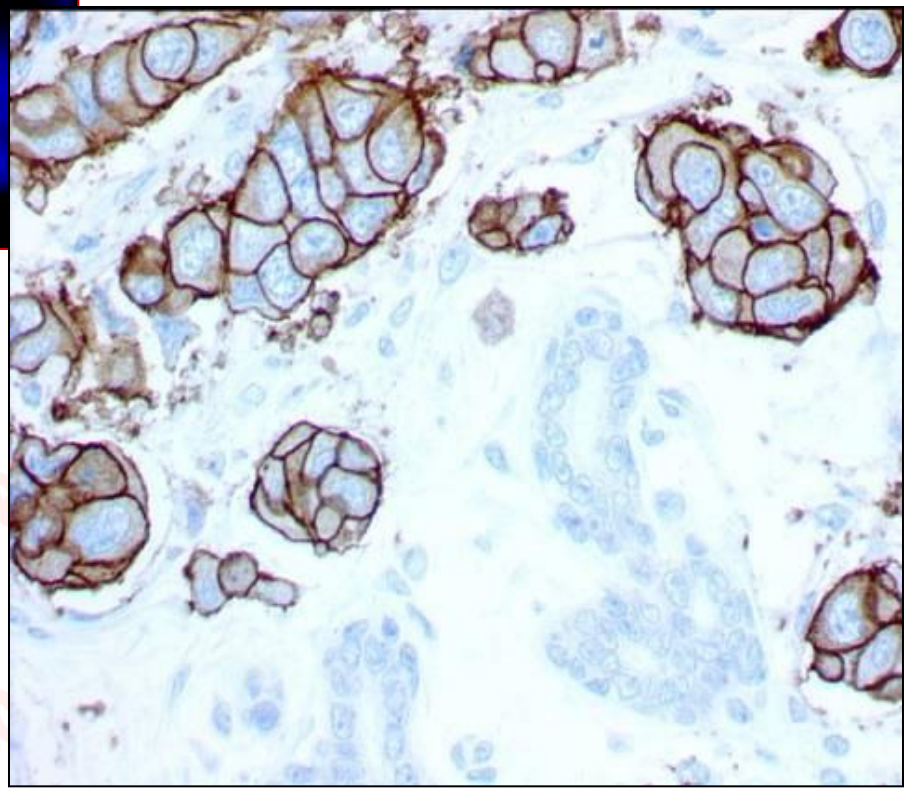




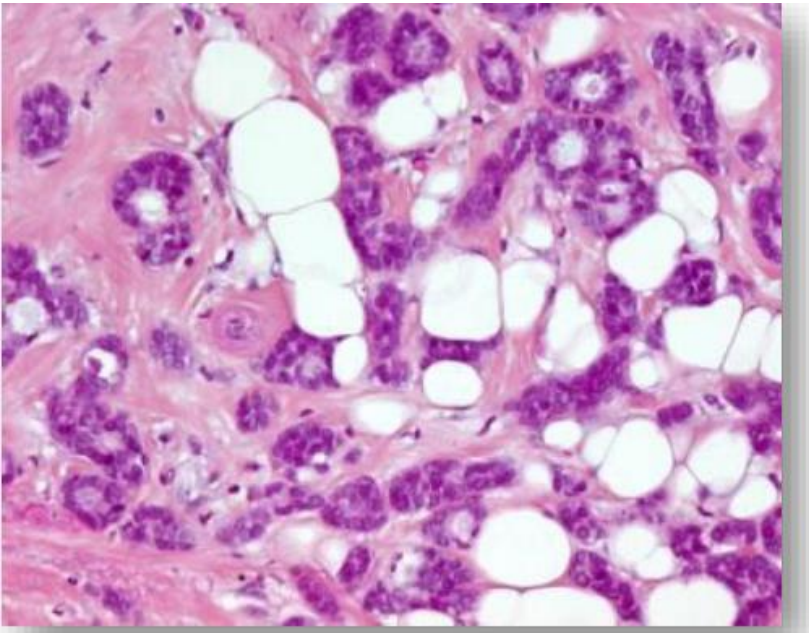
Pas d'amplification : pas de surexpression

ACPT Lab





ACPT Lab

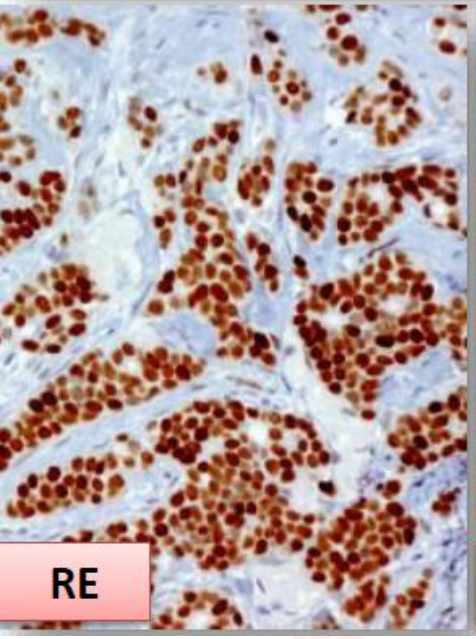


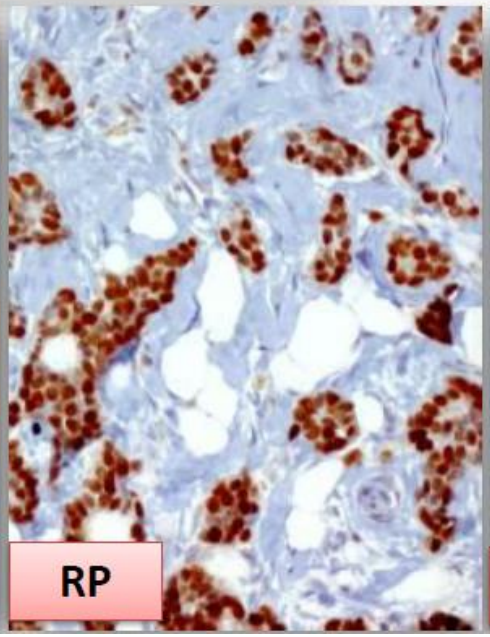
Luminal A

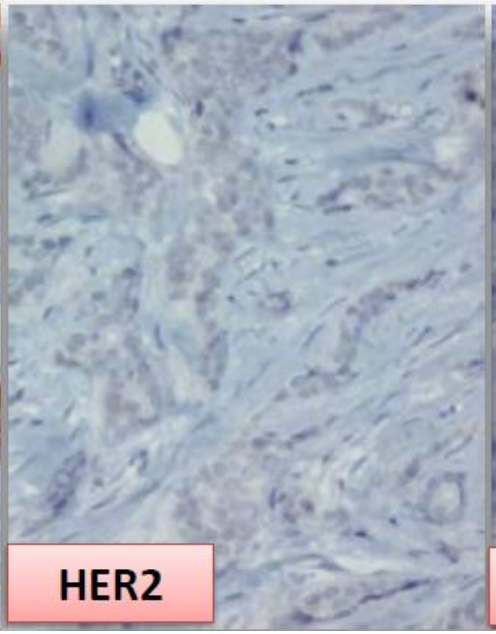
- Carcinome inf Grade I ou II
- RE ≥ 10%
- Her2 Score 0, 1+, 2+ non amplifié
- Ki-67<14%

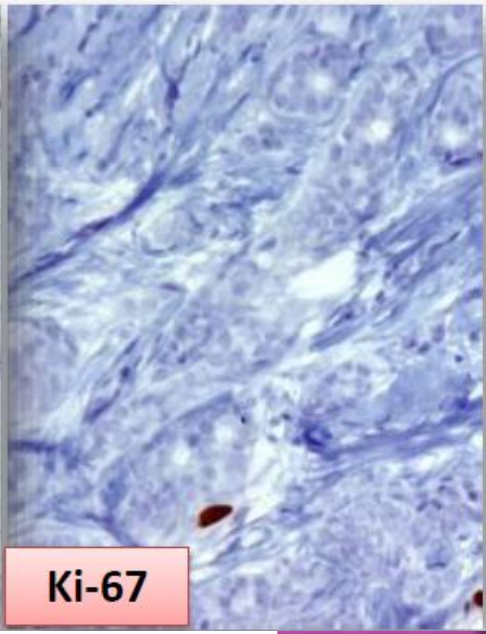
Ou

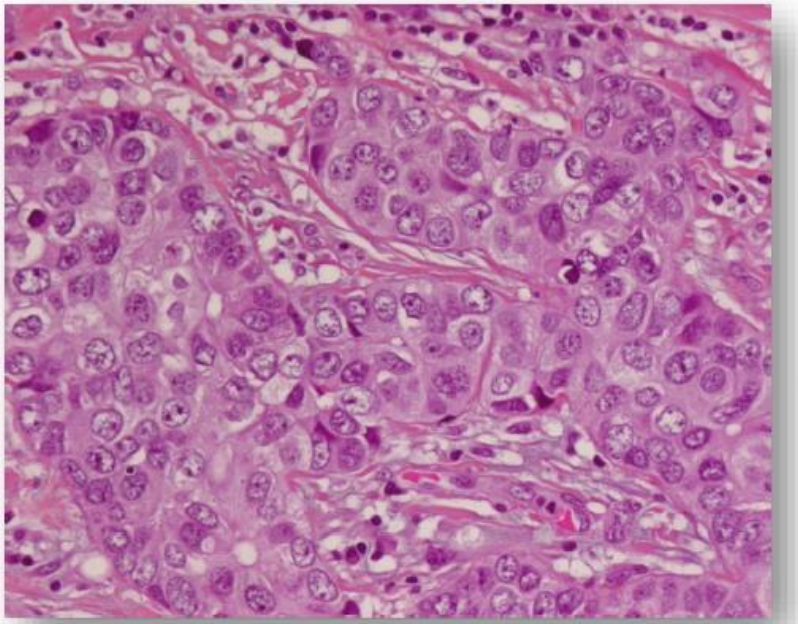
- 14 ≤Ki-67<20% et RP ≥20%







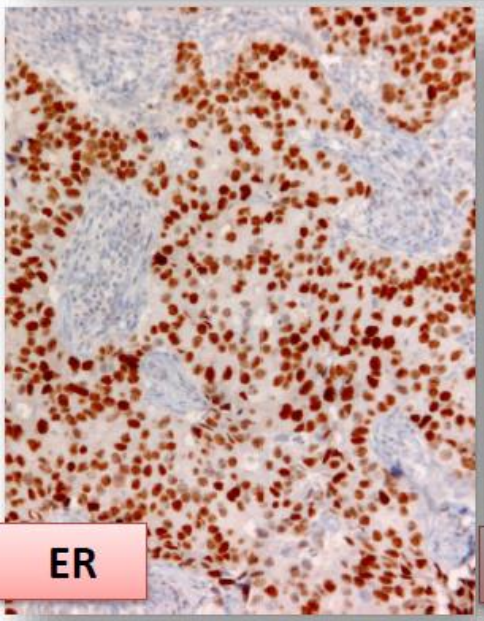


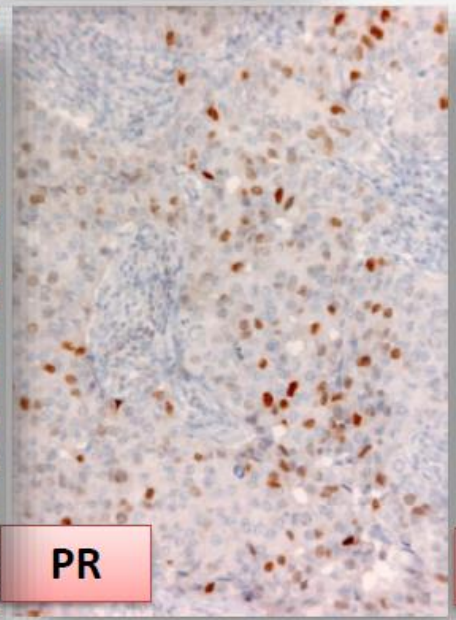


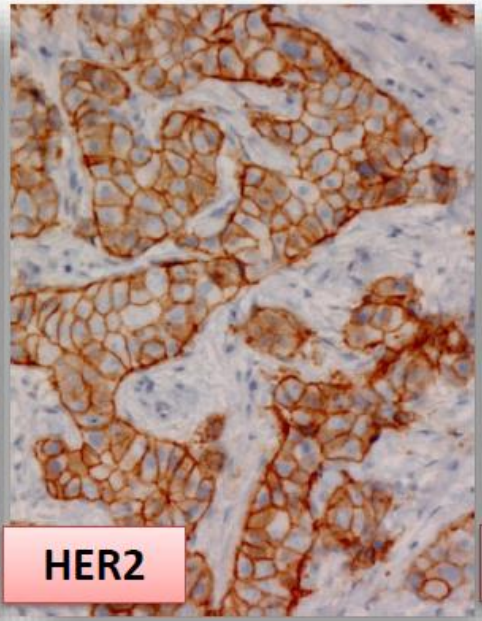
Luminal B

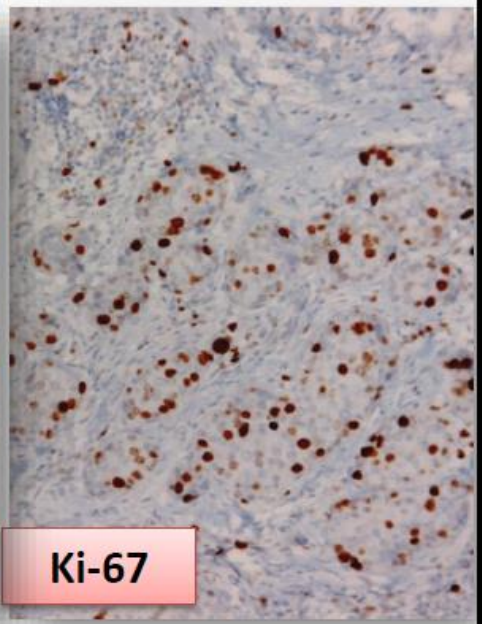
Her2 +

- Carcinome Inf Grade II ou III
- RE ≥ 10%
- RP ≥ 10% ou <10%
- Her2 Score 3+ ou 2+ amplifié
- qque soit Ki-67









Tumeurs très hétérogènes définis par l'expression d'ESR1 (RE)

Les cancers Luminal A expriment fortement RE, ont un taux de prolifération bas,

Les cancers Luminal B expriment à un moindre niveau RE, ont un taux de prolifération élevé,

ACPT Lab

TRIPLE NÉGATIF

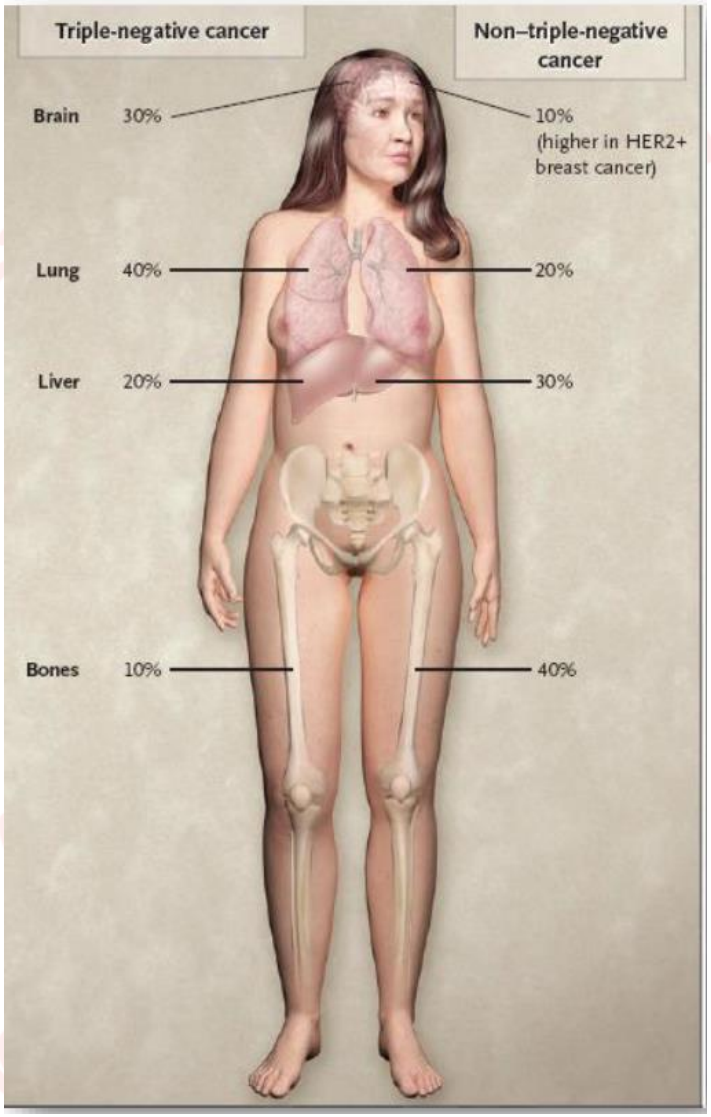
Clinique :

Patientes le plus souvent jeunes

Tumeurs Grade III

Sites Métastatiques : poumon, cerveau

>95% rechutes métastatiques surviennent avant 6 ans



ACPT Lab



ETUDE ANALYTIQUE

Lésions précurseurs
CCIS
NL

ACPT Lab

Carcinome canalaire in situ du sein

OMS :

- **Prolifération cellulaire accrue, atypies CN, tendance à progresser en un carcinome infiltrant**
- **Fréquence** :
- Jusqu'aux années 1980 : **2** à **5** % de tous les cancers
- Actuellement : **15** à **20** % de tous les cancers
- **Taille** des tumeurs : mesure du plus grand diamètre
- **Pour les C.I.C. :**
- absence fréquente de traduction clinique
- taille sous-estimée par la radiologie
- **taille par mesure histologique**

ACPT Lab

- **CARACTERES ARCHITECTURAUX :**

. Comédocarcinome

. Papillaire

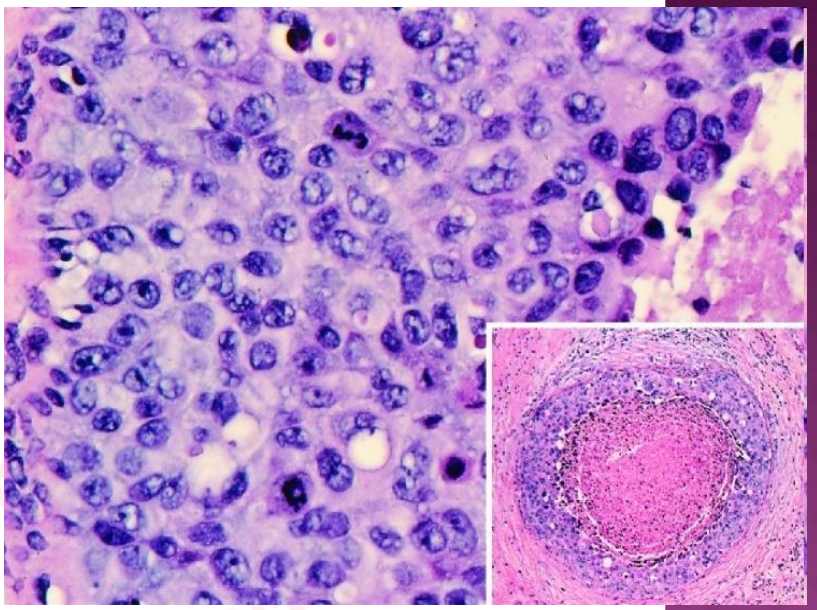
. Cribriforme

. massif

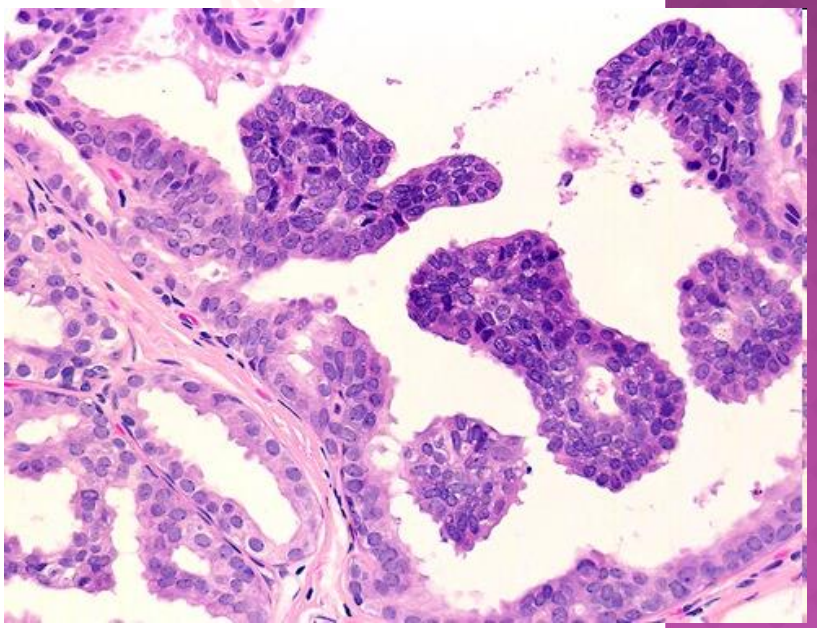
. micropapillaire

ACPT Lab

- **Sous-type comédo :**
  - architecture massive
  - nécrose centrale étendue
  - souvent haut grade nucléaire
- le plus micro-invasif
- le plus récidivant



- **Sous-type micropapillaire :**
- le plus extensif
- le plus multicentrique



ACPT Lab

LIMITES D'EXERESE /Marges

- Fréquence de CIC résiduel sur pièce de ré-excision corrélée à la distance entre tumeur et limites d'exérèse (mm)

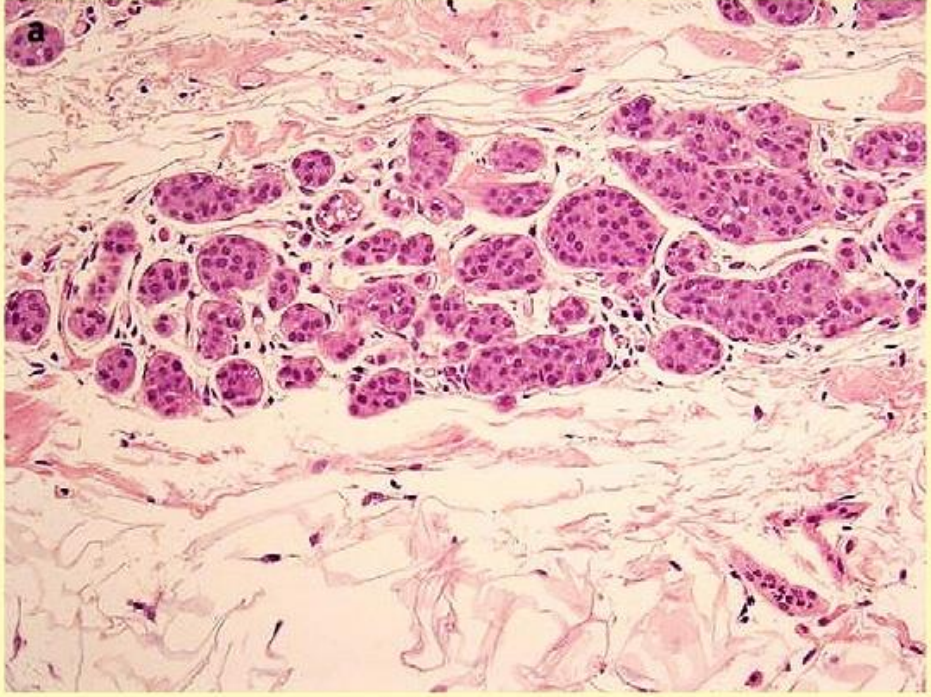
- **Marges à 2mm**
- **Risque de récidive en cas de TTT conservateur = inférieur si marge de 2 mm**
- **Si marge moins de 2 mm : Risque de récidive est élevé = réexision**

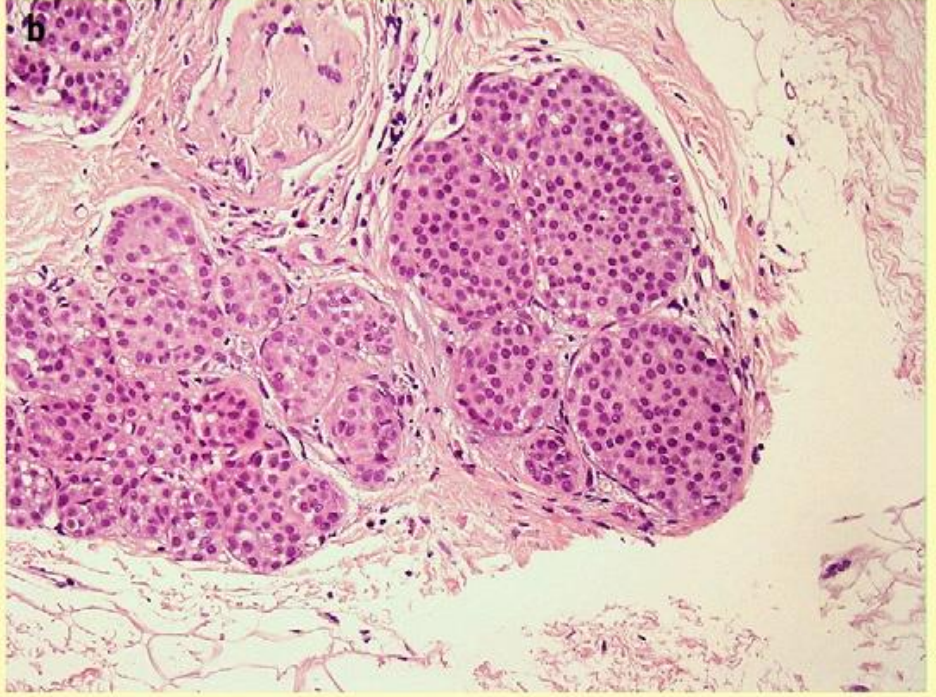
ACPT Lab

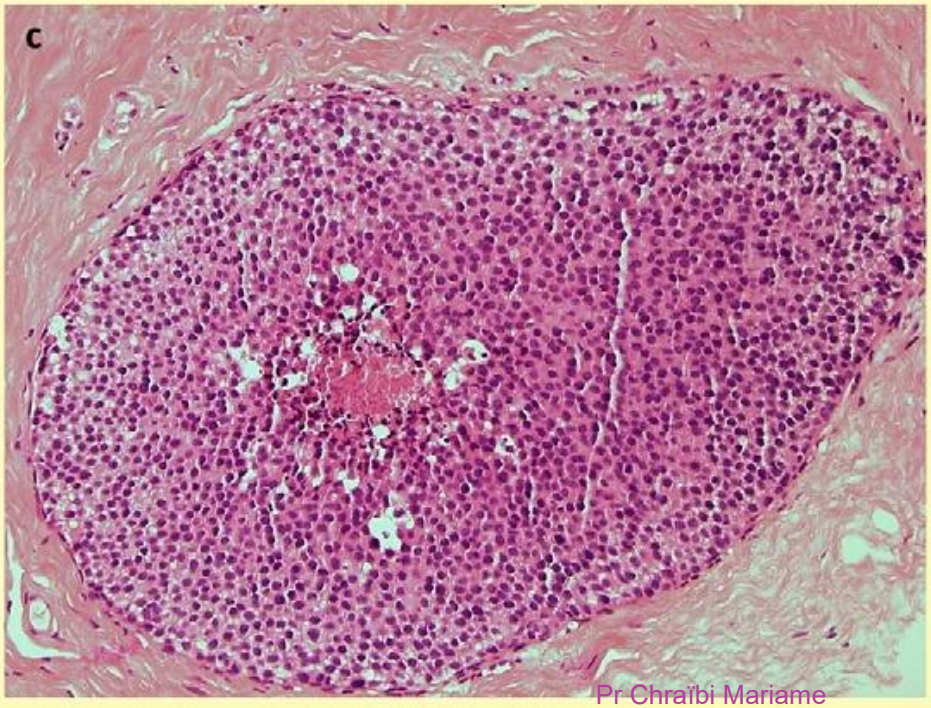
CARCINOME LOBULAIRE IN SITU

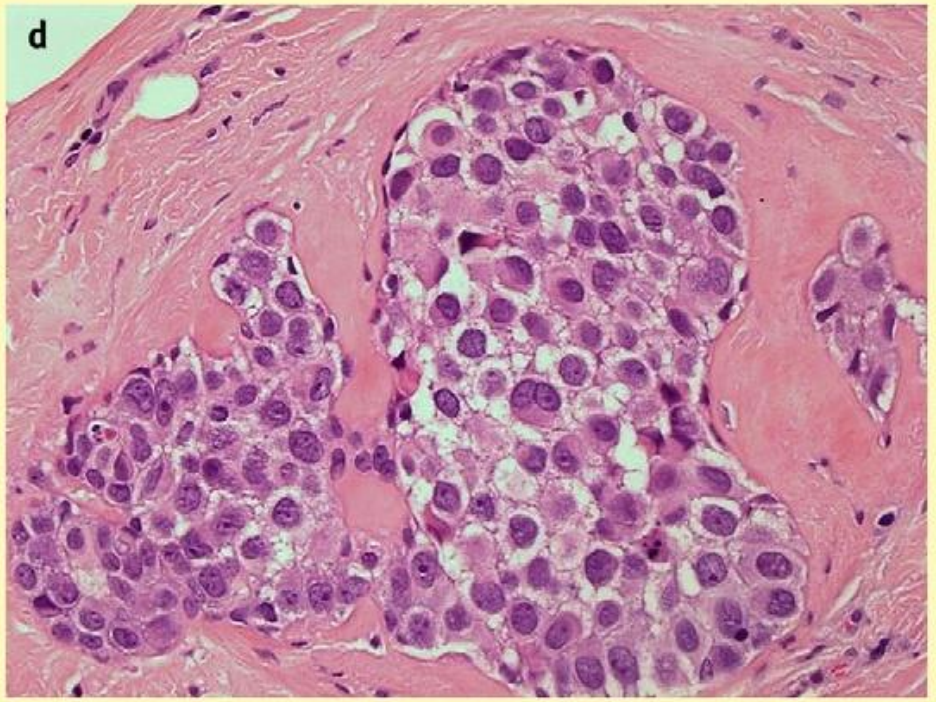
- Age moyen 45 ans
- Muette radiologique et clinique
- NL = pièces d'exérèse de foyers de microcalcifications
- Canalicules intralobulaires
- Prolifération monomorphe
- Multifocal, multicentrique et svt bilatéral
- 1/3 des cas, survenue d'un cancer jusqu'à 20 ans après la biopsie

ACPT Lab





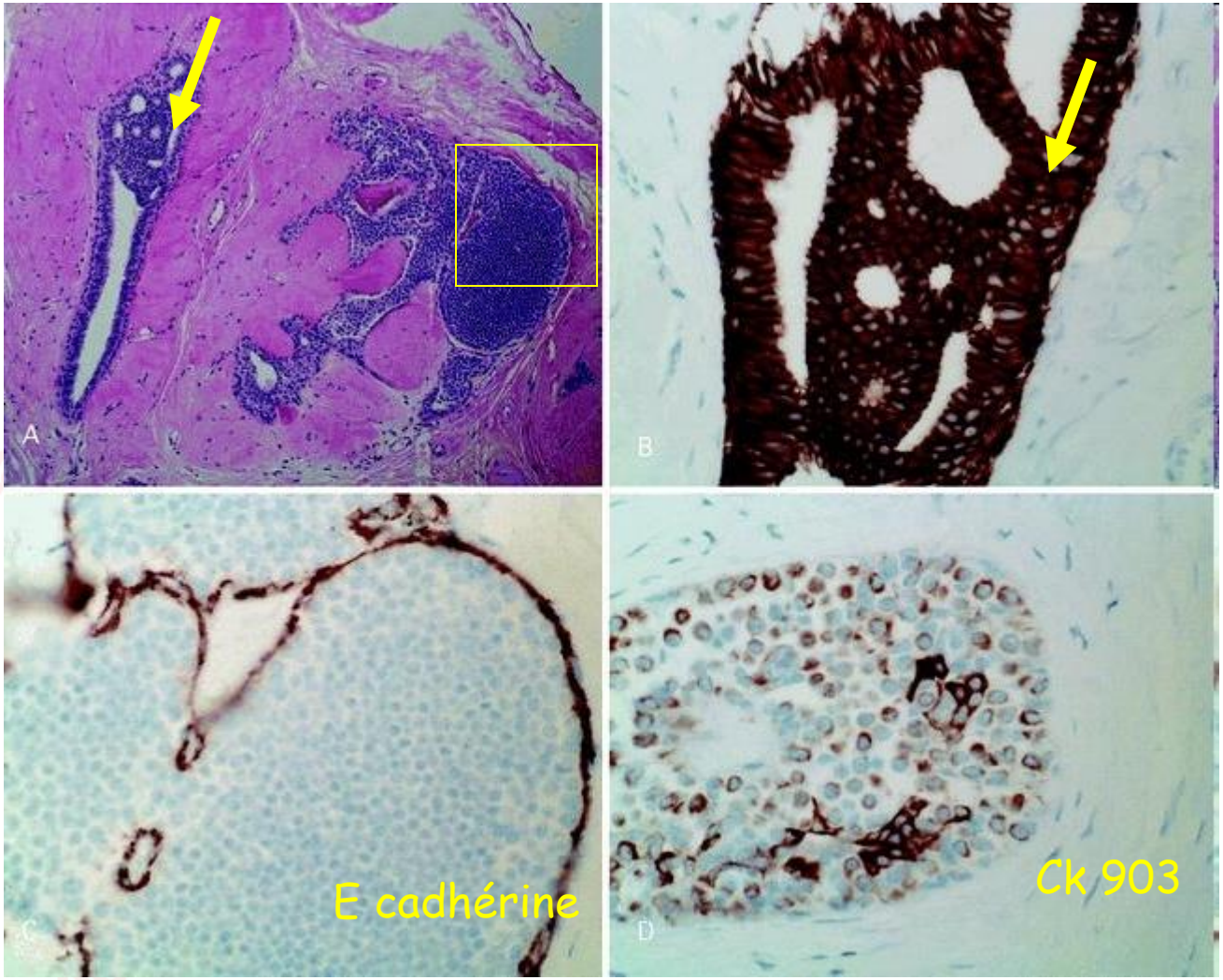




Pr Chraïbi Mariame

CARCINOME LOBULAIRE IN SITU SUITE

- **IHC :** E cadhérine –





ETUDE ANALYTIQUE

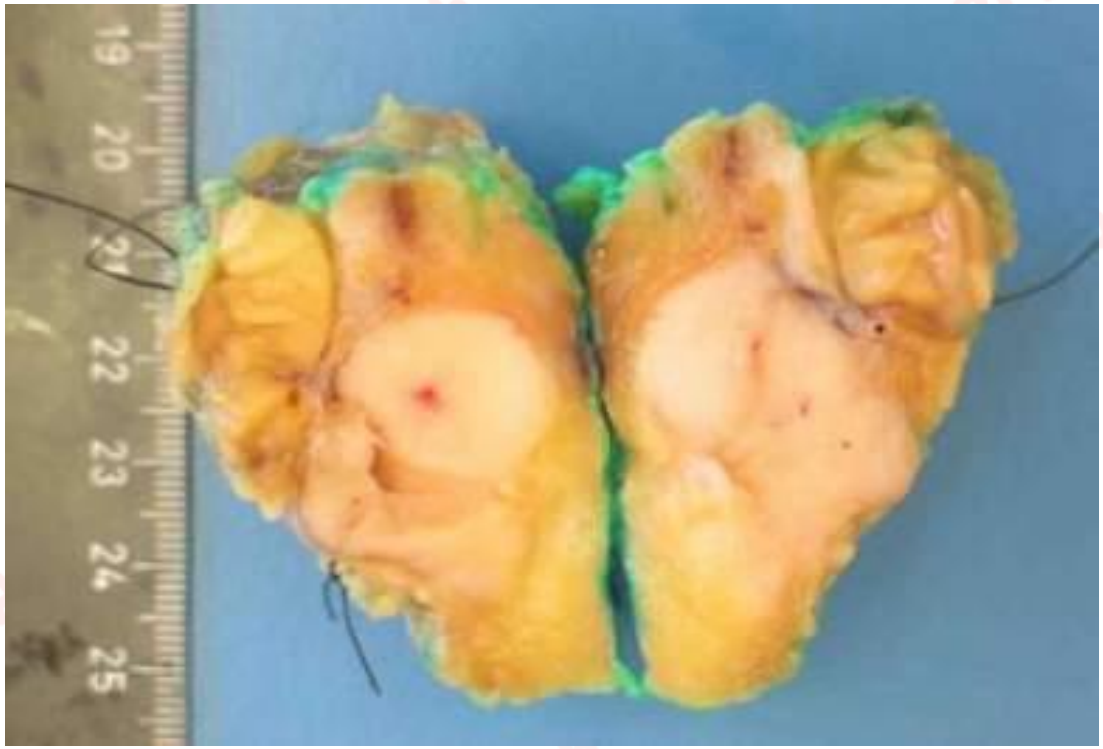
CARCINOMES INVASIFS

ACPT Lab

Pr Chraïbi Mariame

Carcinome infiltrant non spécifique

70-80%



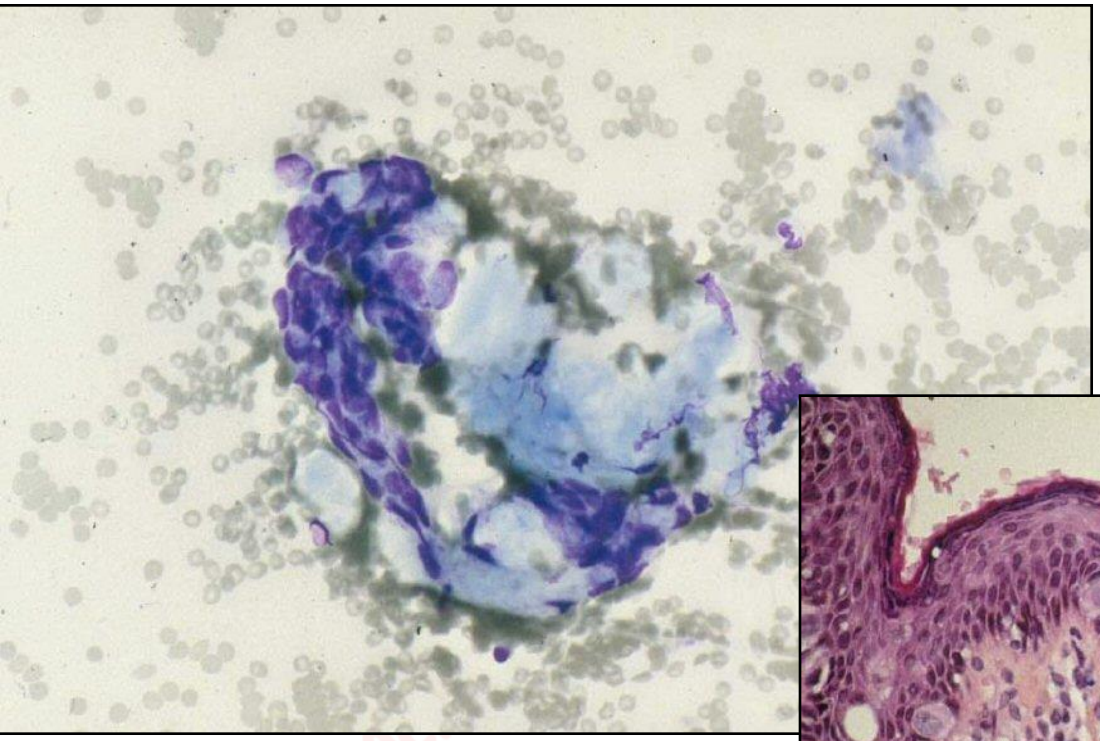
ACPT Lab

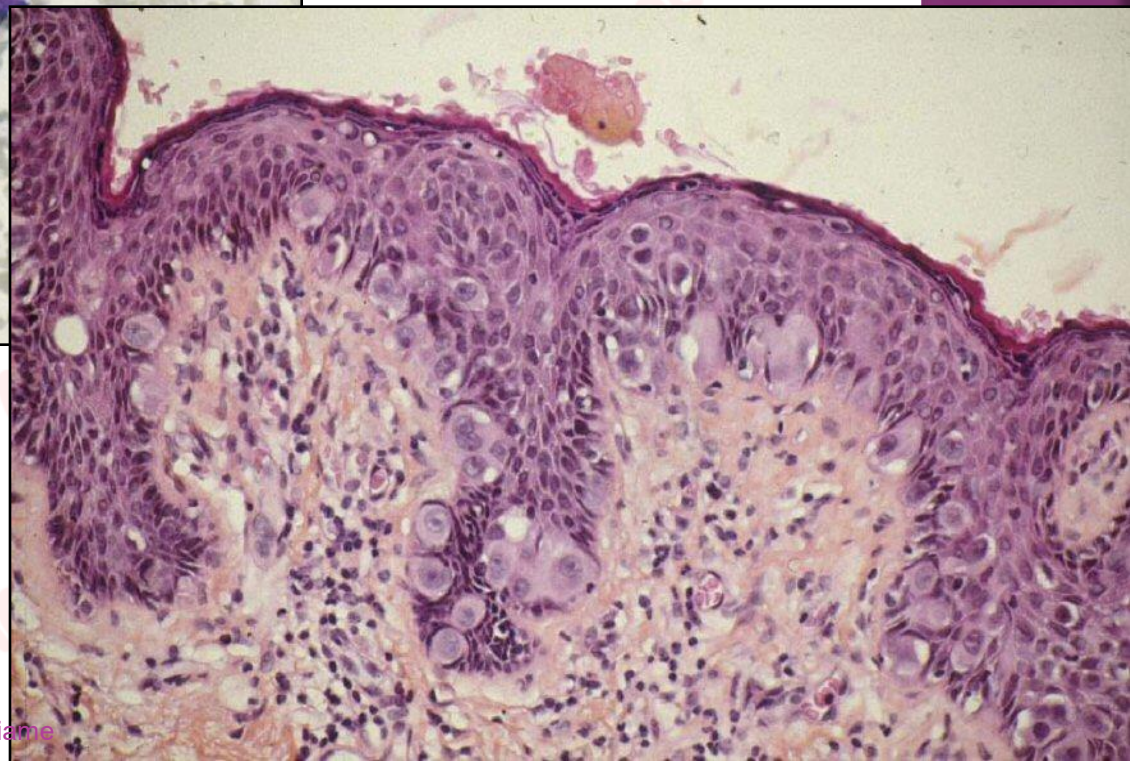
CARCINOME INFILTRANT NON SPÉCIFIQUE

- **Taille** : grand axe
- **Architecture** : tubes, cordons, travées, massifs, nappes
- Composante intracanalaire

ACPT Lab

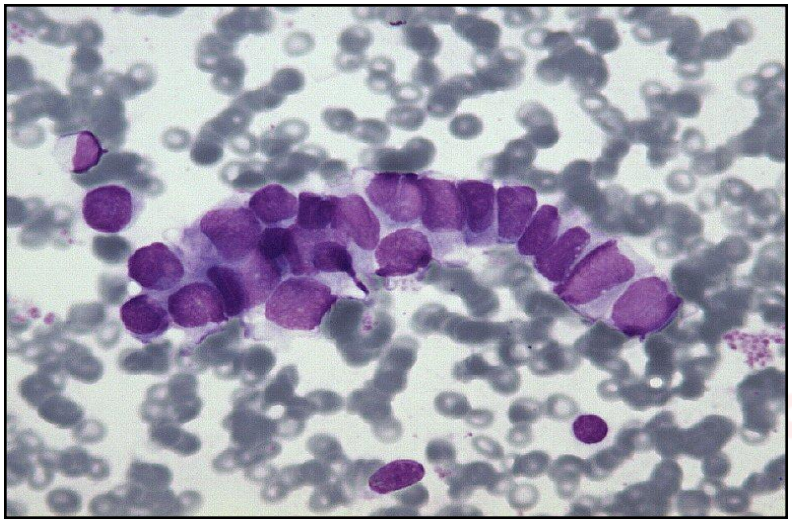
MALADIE DE PAGET 2% KC DU SEIN





ACPT Lab

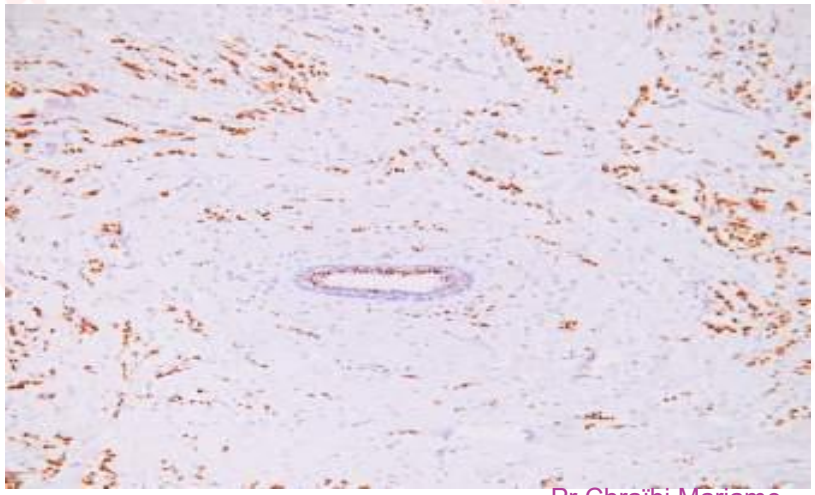
Carcinome lobulaire invasif 8-10%

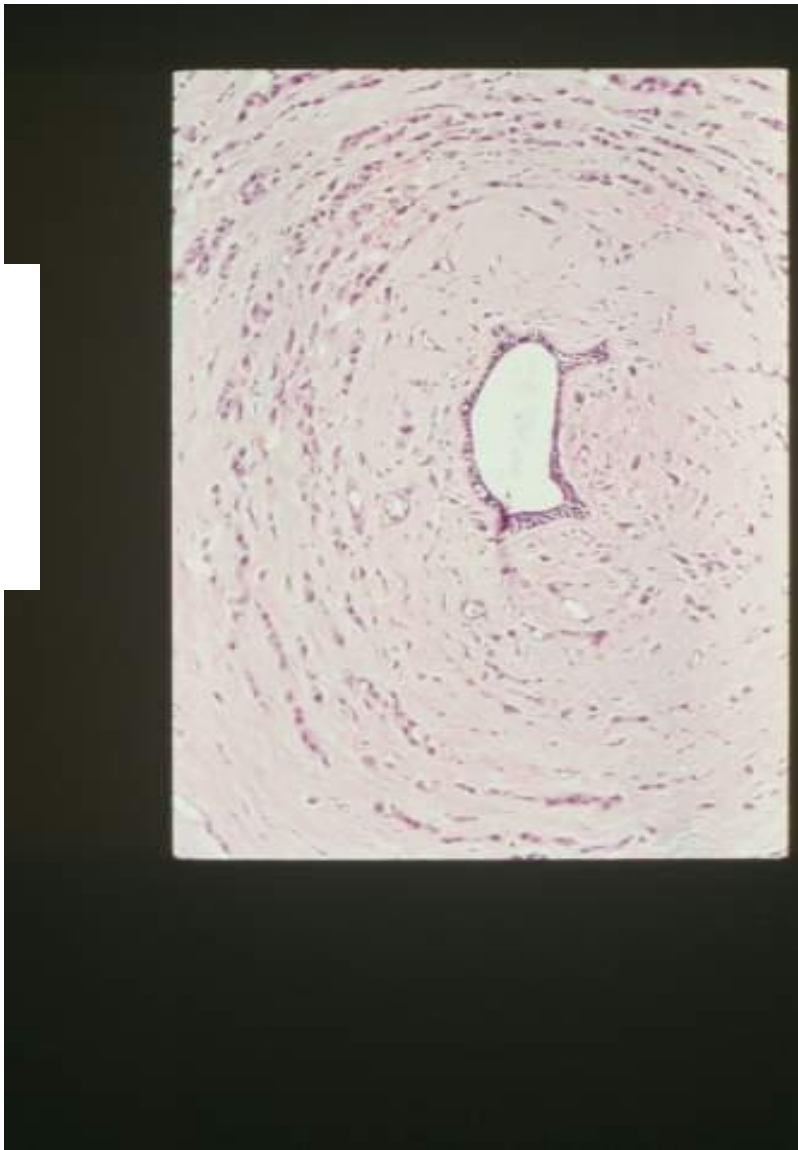


« files indiennes»

Autour de structures normales conservées

Mal limité: difficultés





CARCINOME LOBULAIRE INVASIF 8-10%

- **Architecture** : aspect en cible, petite vacuole de mucus intracytoplasmique
- Peu d'anisocaryose
- Stroma abondant
- Forme classique : paucicellulaire
- **IHC** : CK903 +, Ecadhérine –
- Variantes architecturales :

  type massif, alvéolaire, tubulo-lobulaire
- Variantes cellulaires : - A cellules en bague à châtons

  - pléomorphe

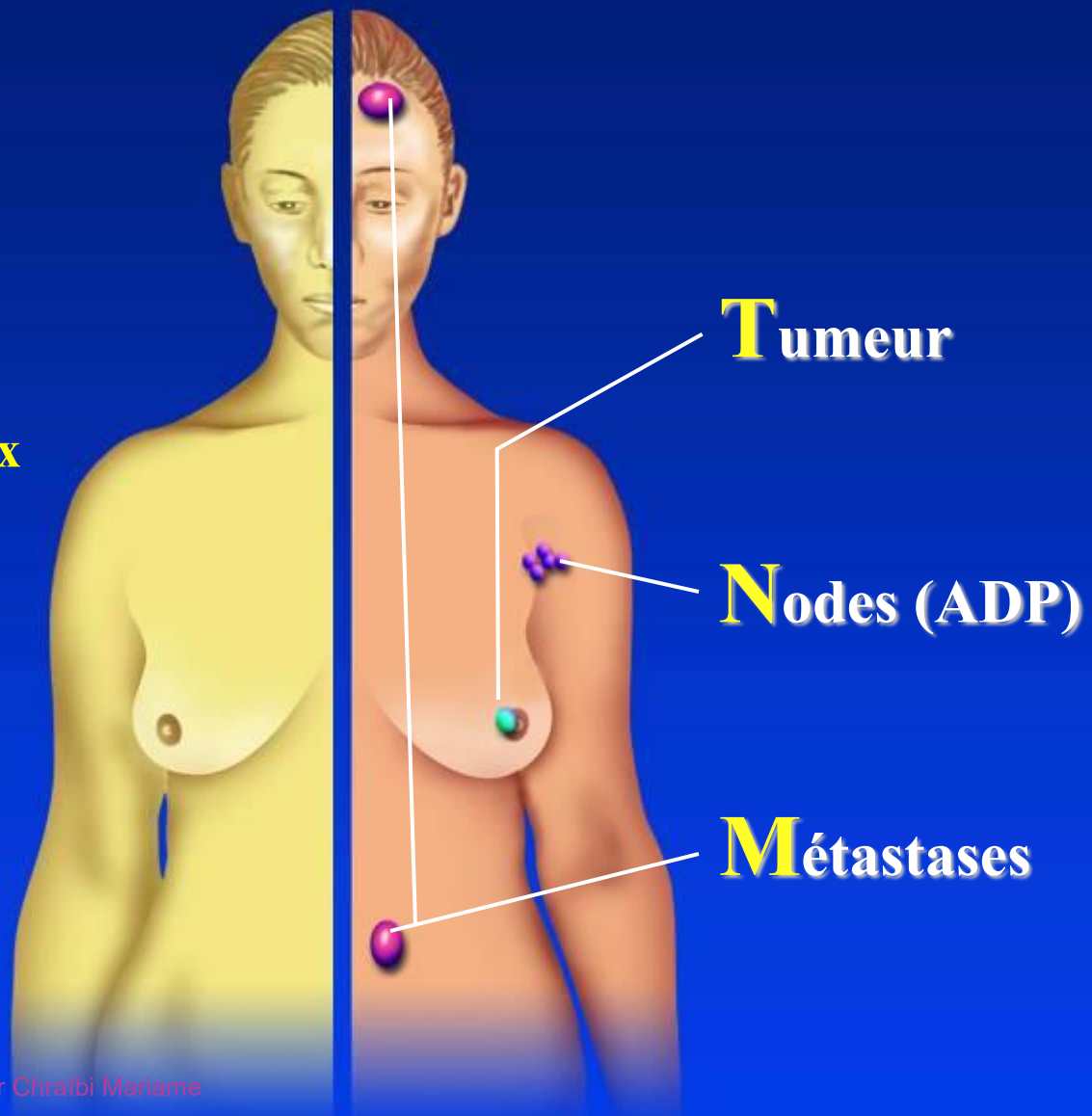
ACPT Lab

COMPTE RENDU ANAPATH

Type histologique OMS 2019
Grade SBR

Classification TNM
Composante in situ
Embols vasculaires
Tils
Limites d'exérèse

Récepteurs hormonaux
Her2
Ki67



COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE

- Type histologique
  + CIS associé
- Grade SBR
  +Tils
- Récepteurs hormonaux
  HER2
  Ki67+/-

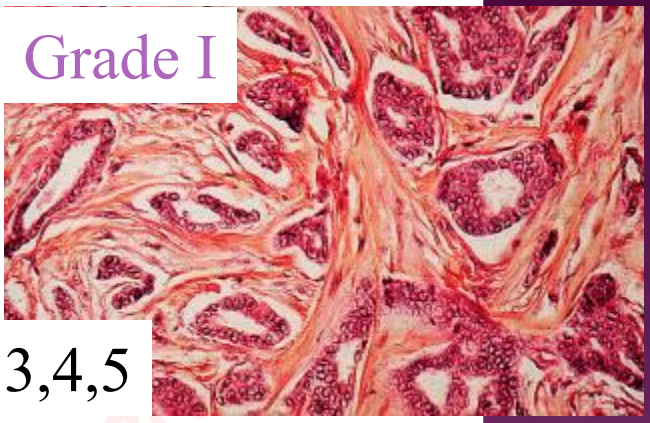
Biopsie sein

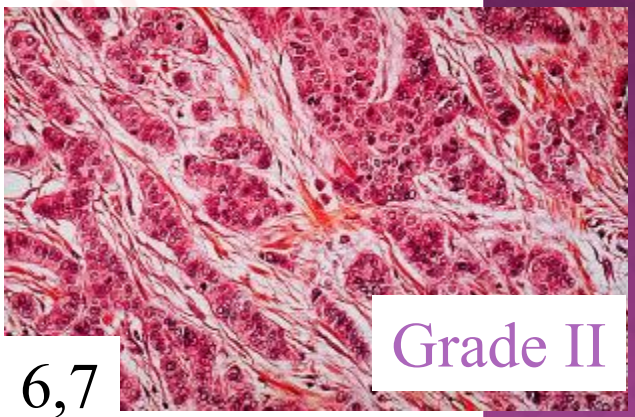


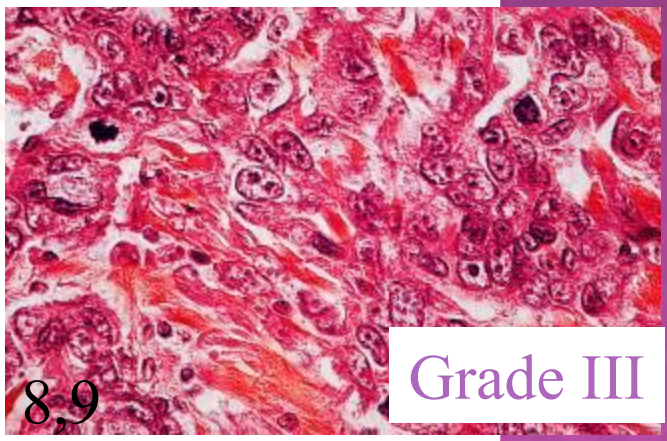
Grade SBR

- Index pronostique basé sur
  - -la différenciation glandulaire
  - -Anomalies cellulaires
  - -Les mitoses

- Sert pour la décision thérapeutique chez les N- et la décision pour la chimiothérapie néoadjuvante

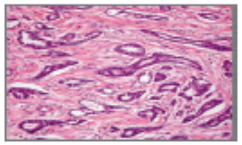
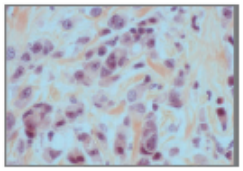
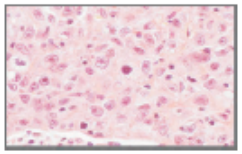






ACPT Lab

Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis (grade de Nottingham)

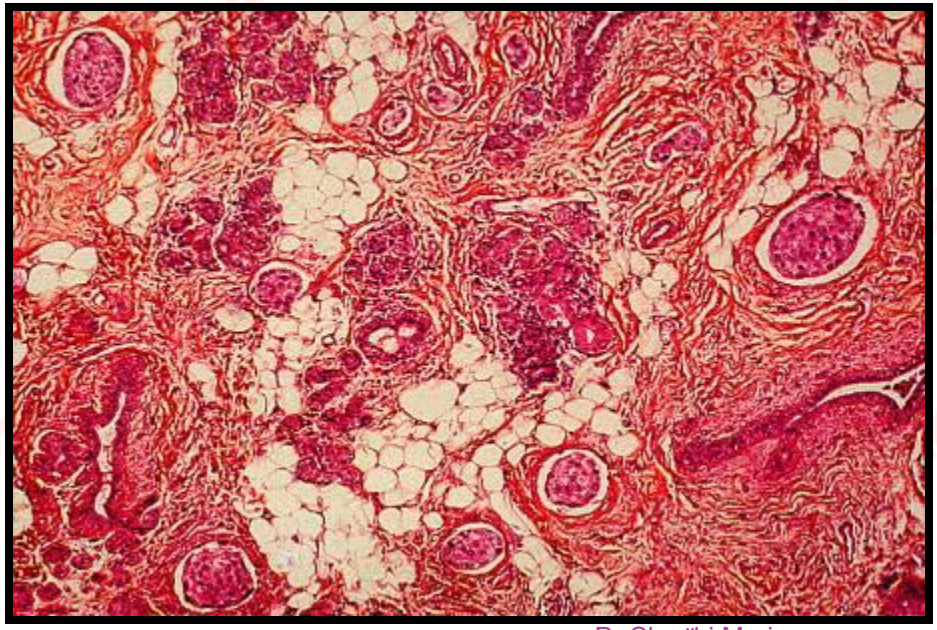
Différenciation architecturale	**Proportion de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur**	
	Score 1	Bien différencié (> 75 % de la tumeur)
	Score 2	Moyennement différencié (10 à 75 %)
	Score 3	Peu différencié (< 10 % de la tumeur)
Pléomorphisme nucléaire	**Atypies nucléaires**	
	Score 1	Noyaux réguliers entre eux et de taille inférieure à 2 fois la taille de noyaux de cellules normales
	Score 2	Critères intermédiaires
	Score 3	Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille supérieure à 3 fois celle de noyaux normaux, avec nucléoles proéminents
Mitoses	**Comptage des mitoses sur 10 champs au fort grossissement, rapporté au diamètre du champ (abaque de Elston et Ellis, ici pour 0,57 mm de diamètre)**	
	Score 1	0 à 9 mitoses
	Score 2	10 à 18 mitoses
	Score 3	> 18 mitoses
Grade histopronostique	**Score total obtenu en additionnant les 3 items**	
I	3 à 5	Pronostic favorable
II	6-7	Pronostic intermédiaire
III	8-9	Pronostic défavorable

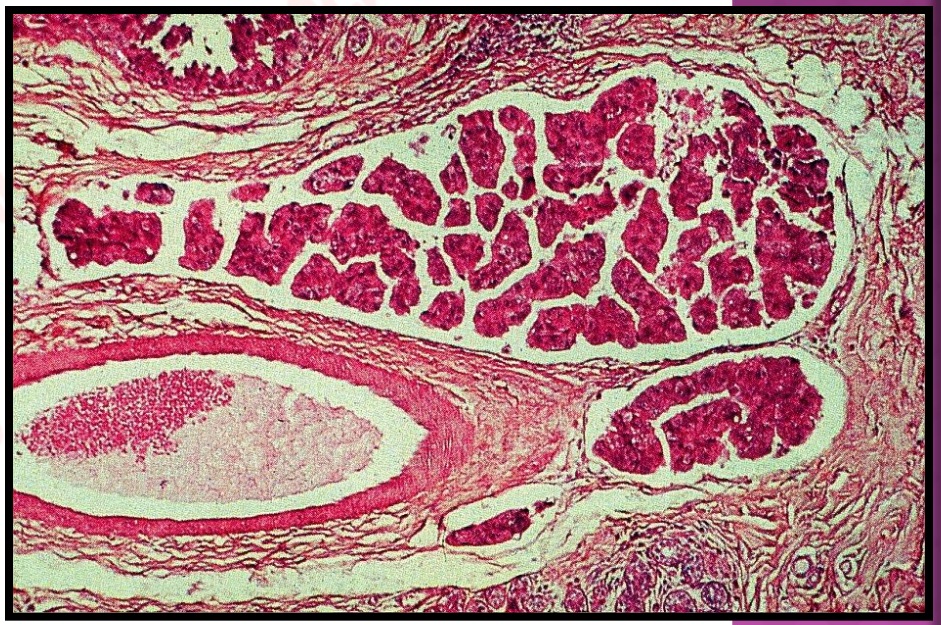
Bull Cancer 2015; 102: S34-S46

ACPT Lab

LES EMBOLES VASCULAIRES ET LYMPHATIQUES

- Doivent être précisés dans le compte rendu
- Importants si N- surtout (facteur de gravité, risque de rechute locale et de diffusion métastatique)

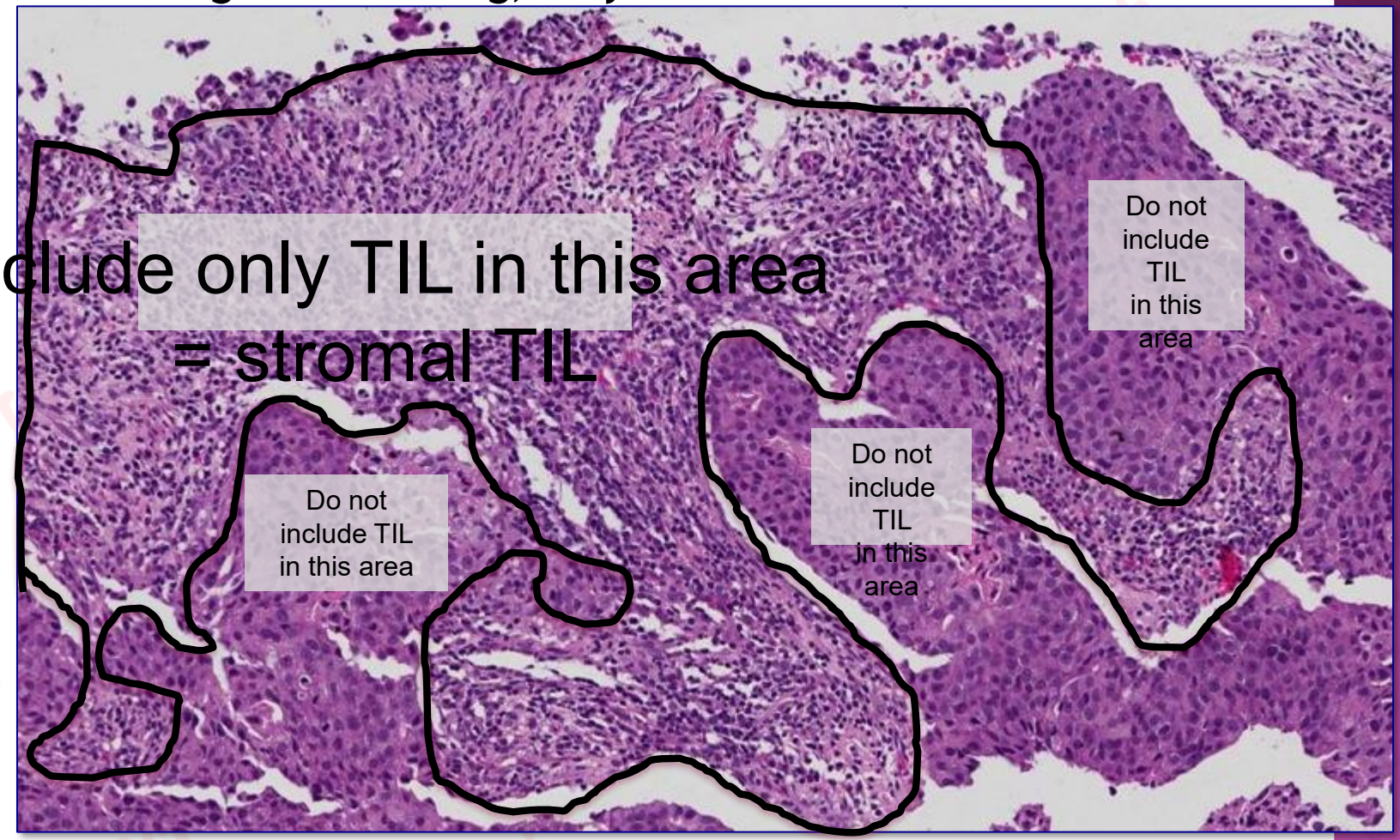




ACPT Lab

TILS : INFILTRAT LYMPHOCYTAIRE INTRATUMORAL

- in the diagnostic setting, only stromal TIL are relevant

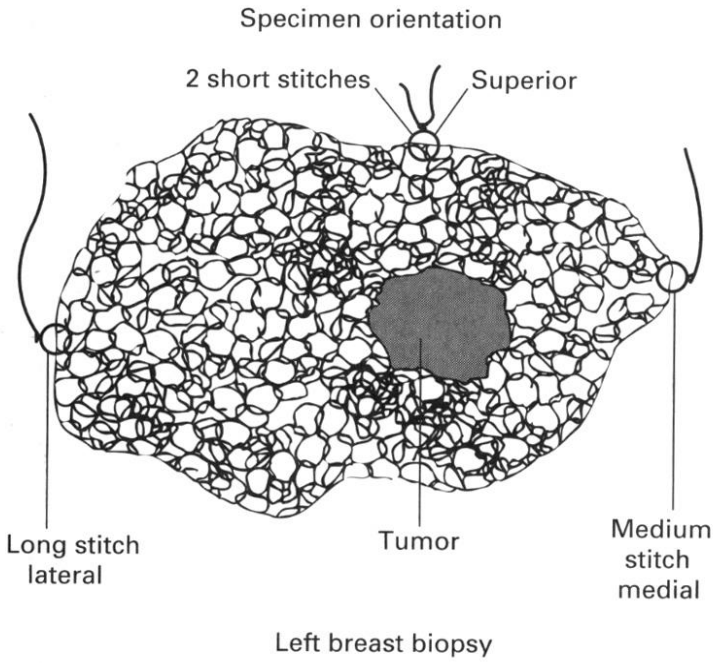


LIMITES D'EXÉRÈSE

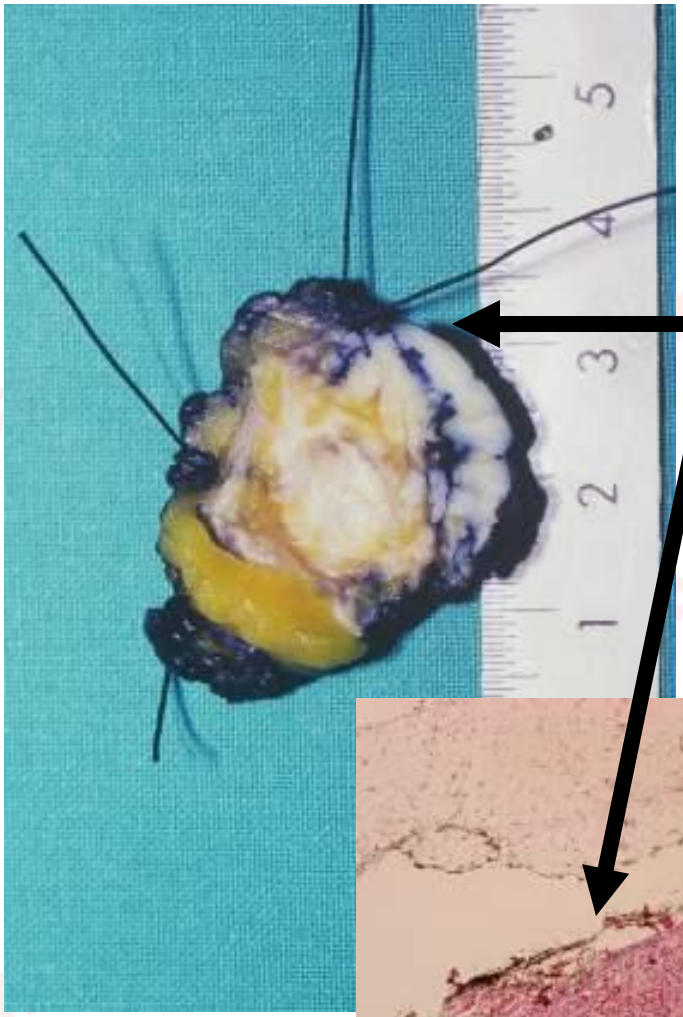
- Mesure en mm
- Nature des lésions: in situ ou infiltrante sur berge
- Si berges atteintes : risque de récidive locale

ACPT Lab

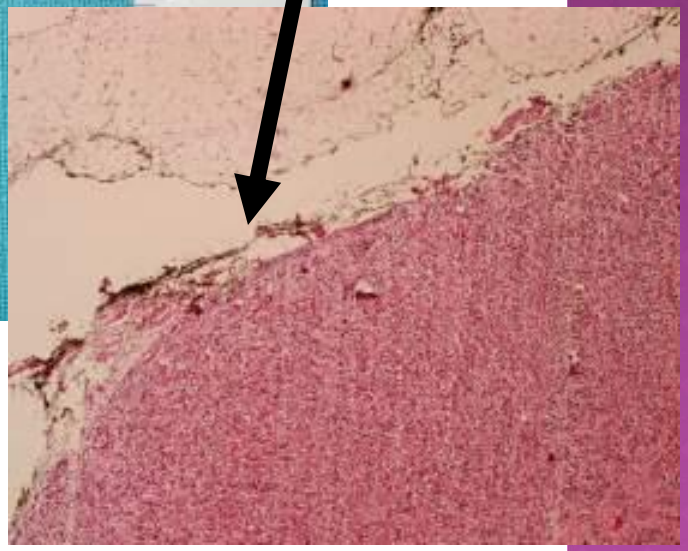
fils



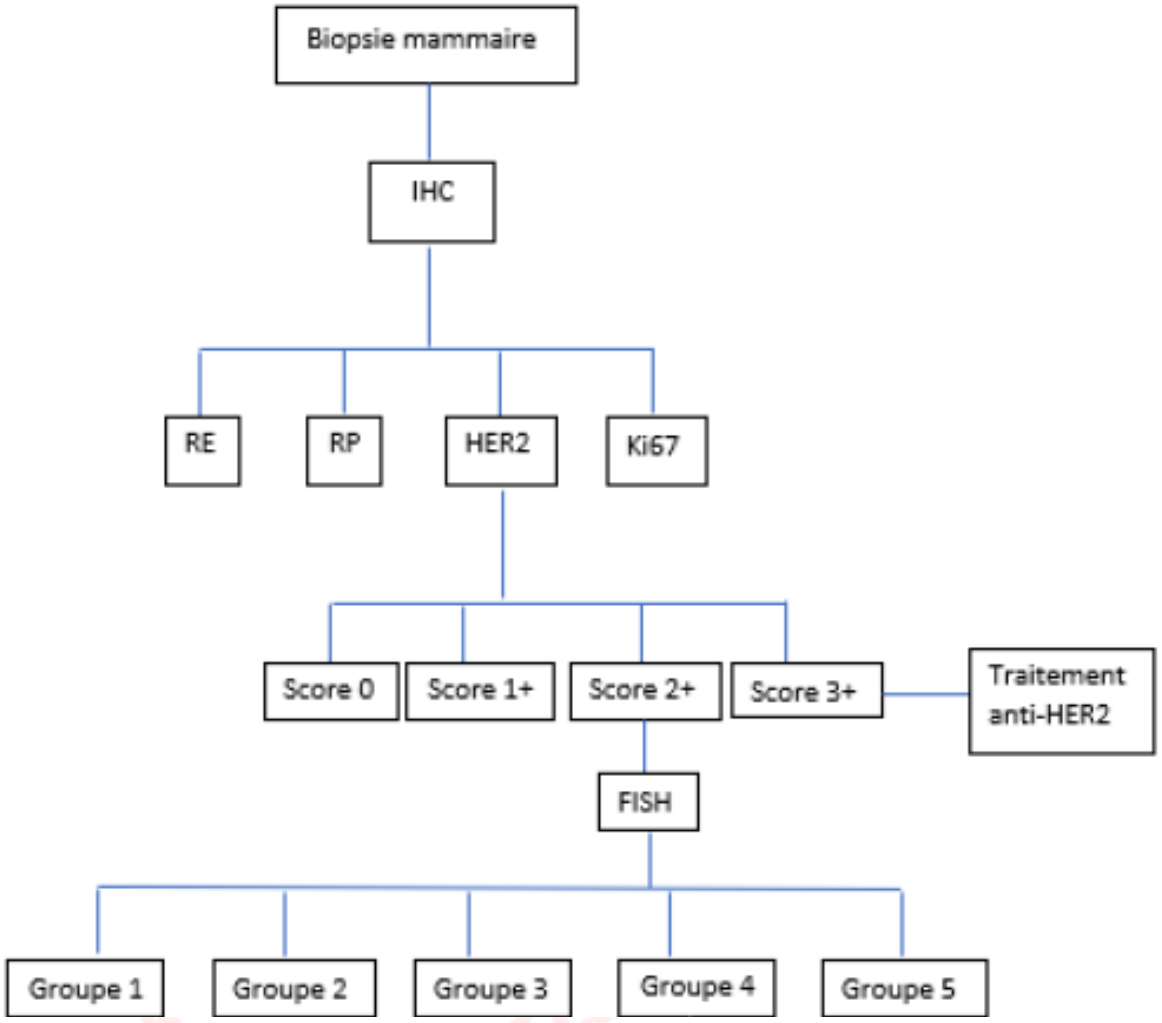
Left breast biopsy



encre

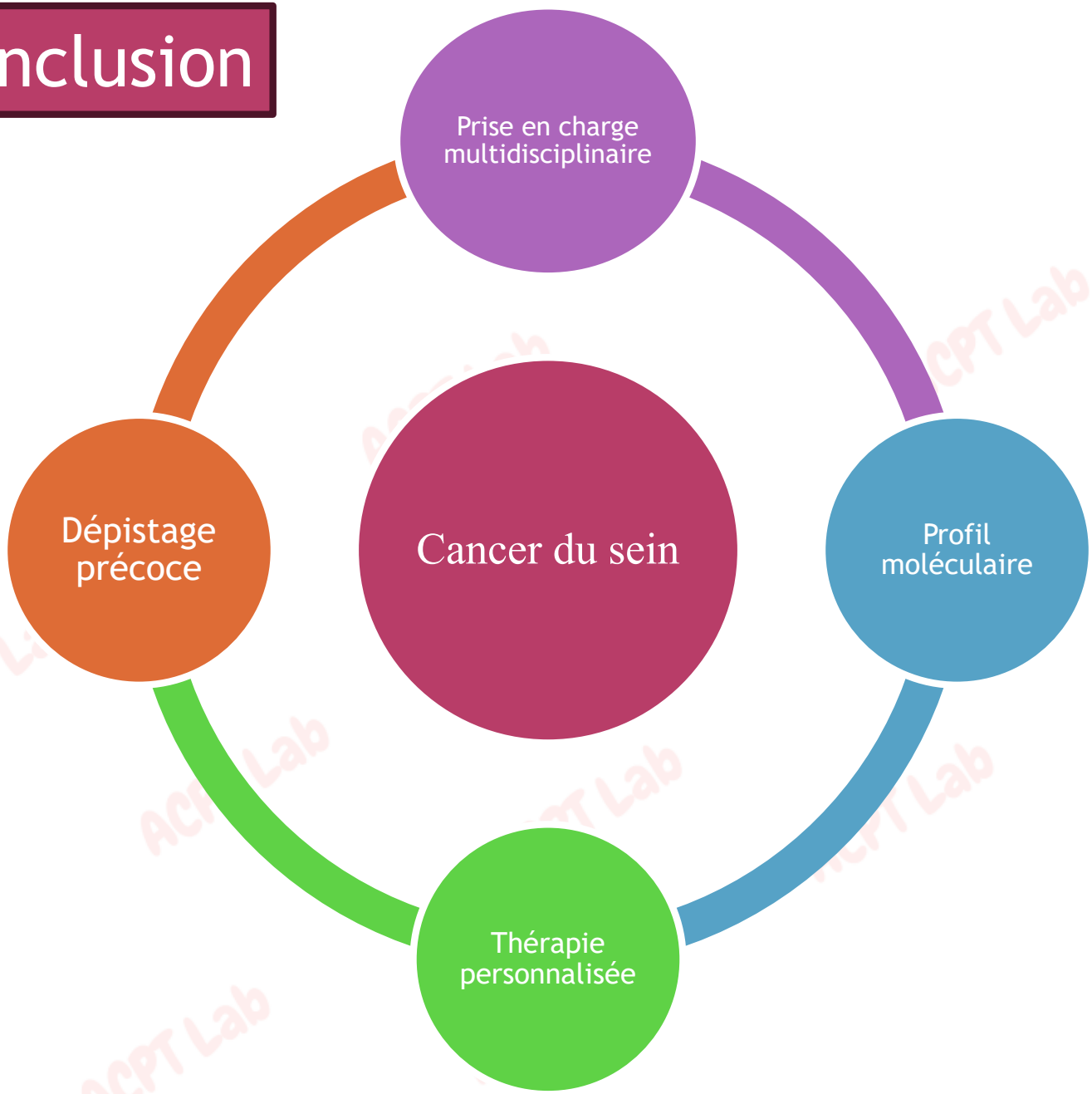


ACPT Lab


Biopsie mammaire
IHC
RE
RP
HER2
Ki67
Score 0
Score 1+
Score 2+
Score 3+
Traitement anti-HER2
FISH
Groupe 1
Groupe 2
Groupe 3
Groupe 4
Groupe 5

ACPT Lab

Conclusion



ACPT Lab

CONCLUSION

- Cancer du sein : maladie très hétérogène
- Classification moléculaire = thérapie ciblée
- Clef de la réussite du traitement : diagnostiquer et traiter tôt
- Mesures d'hygiène de vie nécessaires : pratiquer une activité physique régulière, adopter un régime alimentaire hygiénique et éviter les sources du stress

ACPT Lab

Dans l’âme des patientes



Toile de Dr Jbari Salma

La peur de l’inconnu hante l’esprit perplexe
Comment mon Dieu surmonter ce fléau complexe
Patientes dépourvues baignant dans leur chagrin
Soumettant leur vie aux mains de leurs médecins

Telles des guerrières sans armes
Elles refusent ce drame menace à leurs charmes
Envahies par l’insécurité et le doute
Englouties dans l’obscurité qu’elles redoutent

Et en proie aux douloureuses incertitudes
Elles s’infligent les marques de la solitude
Le plus dur n’est pas d’annoncer un diagnostic
Mais de décrire les soins comme acte mystique

Anticiper dépister nourrir sa foi
Créer une conscience de soi suivre sa voie
Et puiser dans ses forces internes l’envie
De mener son âme épuisée à la survie

Un volcan de sentiments refoulés éteints
Au bout d’une résilience l’air du matin
Colmate les brèches de blessures profondes
Miracle d’une fusion dans un autre monde

extrait de « Tissus poétiques »
Chraïbi Mariame Edition 2022