

Anatomopathologie du cancer du sein Référentiel validé en mars 2009

**Les modifications de la réunion du
27 octobre 2010 apparaissent en jaune**

Anatomie pathologique

Préambule

Quel que soit le prélèvement effectué (biopsie, pièce opératoire ...), il est de la responsabilité du médecin préleveur (radiologue ou chirurgien) d'informer le pathologiste de RENSEIGNEMENTS INDISPENSABLES, notamment :

- le coté Droit ou Gauche
- la localisation du quadrant ou autre

et le chirurgien doit orienter la pièce opératoire dans les trois dimensions de l'espace.

Examen anatomo-pathologique d'une micro-biopsie

Renseignements cliniques indispensables

- Date de naissance
- Indication de la biopsie : données cliniques ayant conduit à la biopsie, informations morpho-radiologiques sur la cible visée
- Antécédents sénologiques.

Compte rendu histologique

- Diagnostic de malignité
- Type histologique le plus précis possible (selon la classification OMS 2003), dans la limite du fragment étudié
- Grading histo-pronostique (SBR modifié par Elston - Ellis éventuellement complété par le MSBR) pour un carcinome infiltrant ; grade nucléaire et présence ou non de nécrose pour un carcinome intracanalair
- Evaluation des récepteurs hormonaux et détermination du Statut C-erb-B2 en option si un traitement néoadjuvant est envisagé.

Examen extemporané

Il est indiqué lorsqu'il est susceptible de modifier le geste chirurgical soit au niveau du sein (complément d'exérèse voire mastectomie) soit au niveau axillaire en cas de prélèvement de ganglion sentinelle.

Données attendues par l'examen extemporané, (à confirmer par l'examen standard) :

- diagnostic de malignité
- caractère invasif ou non, si possible
- appréciation **macroscopique** éventuelle de la distance entre la lésion et les berges d'exérèse.

L'examen extemporané n'est pas indiqué pour les lésions infracliniques en particulier pour l'analyse :

- des foyers de microcalcifications,
- des lésions inférieures à 1 cm,
- des lésions papillaires intra-kystiques ou intra-canalaires,

en raison des difficultés diagnostiques et afin de ne pas compromettre la fiabilité du diagnostic histologique final par perte ou altération du matériel tissulaire dues à la congélation.

Pièce opératoire après chimiothérapie : il n'est pas recommandé actuellement d'effectuer un examen extemporané pour l'analyse des berges sur ce type de pièce, étant donné la difficulté et le manque de fiabilité qui en résultent.

Ganglion sentinelle : voir infra (p 25)

Tumorothèque

S'il est demandé d'adresser un prélèvement en tumorothèque, celui-ci ne pourra être réalisé que sur une lésion infiltrante prouvée histologiquement, et/ou de taille suffisante afin que le diagnostic histologique définitif ne soit pas compromis.

Il ne doit pas être effectué sur les lésions in situ, ni sur les lésions infracliniques.

Examen anatomo-pathologique d'une pièce opératoire mammaire

Renseignements indispensables fournis par le chirurgien (voir doc. ANAES 2002)

- Date de naissance
- Indication opératoire
- Localisation de la ou des lésions dans le sein (si possible avec schéma) : côté D ou G et quadrant
- Traitements antérieurs, en particulier néo-adjuvant
- **Résultats des prélèvements antérieurs pré-opératoires (cytologie, microbiopsies, macrobiopsies)**
- Transmission **obligatoire** de la radiographie per-opératoire de la pièce et du compte rendu de l'IRM pour la localisation des microcalcifications et des lésions infracliniques sur la pièce
- Orientation tridimensionnelle de la pièce (repères mis en place par le chirurgien)
- Si possible pièce fraîche, **non ouverte**.

OPTION : Il est recommandé que la fiche standardisée de prélèvement accompagne la pièce opératoire depuis le bloc opératoire (où elle sera préremplie avec les renseignements indispensables) jusqu'au laboratoire d'ana-path.

Éléments du compte rendu anatomo-pathologique d'un cancer infiltrant

Descriptif macroscopique :

- taille tridimensionnelle et poids de la pièce (poids en option)
- description des lésions

Echantillonnage ou prélèvement *in toto* de la pièce - Nombre et type de blocs

Type histologique (selon la classification OMS 2003)

Grade histopronostique (SBR modifié par Elston - Ellis éventuellement complété par le MSBR)

Nombre, taille et localisation du ou des foyers tumoraux résultant de la confrontation des données macroscopiques et des constatations microscopiques

Préciser la présence ou l'absence d'embols vasculaires, péritumoraux, d'embols dermiques ou d'une atteinte cutanée

Appréciation de la qualité de l'exérèse : localisation et mesure de la distance la plus proche des berges* pour la composante infiltrante et/ou non-infiltrante (= marge)

En cas d'atteinte des berges d'exérèse, l'importance de l'atteinte doit être quantifiée.

En cas d'exérèse segmentaire, bilan des lésions atypiques associées (LIN – métaplasies cylindriques atypiques - hyperplasies canalaire atypiques)

Evaluation des récepteurs hormonaux et du Statut C-erb-B2, si non faits ou si résultats négatifs sur les biopsies.

* On reconnaît trois types de **berges*** : *berge profonde avec fascia, berge superficielle et berge à contact glandulaire.*

Éléments du compte rendu anatomo-pathologique d'un carcinome intracanalair

Grade nucléaire

Présence ou non de nécrose intracanalair

Micro-invasion éventuelle

Architecture prédominante : micropapillaire, cribriforme, solide, papillaire ou comédocarcinome

Etendue des lésions en cm ou mm

En cas d'atteinte des berges d'exérèse ou de la marge de sécurité prédéfinie l'importance de l'atteinte doit être quantifiée.

Éléments du compte rendu d'analyse des ganglions lymphatiques axillaires

Pièce de curage

L'analyse et le compte rendu de l'examen des ganglions lymphatiques doit répondre aux critères de la classification pN (UICC 2002)

Curage ganglionnaire :

- Nombre de ganglions métastatiques/nombre de ganglions examinés
- Présence ou non d'effraction capsulaire

Cas particuliers de l'analyse de ganglions sentinelles : cf. ci-dessous

Ganglion sentinelle

Aucun standard n'est défini à l'heure actuelle quant à la procédure d'analyse de ces ganglions en anatomie pathologique, mais il existe des recommandations européennes.

Une **analyse peropératoire** du ganglion sentinelle est possible (empreinte, coupes en congélation), et peut permettre de compléter d'emblée le curage si le ganglion sentinelle est envahi. Elle ne permet pas de détecter les cellules isolées ou les micrométastases.

L'**examen histopathologique définitif** des ganglions sentinelles nécessite :

- une inclusion en totalité de ces ganglions,
- une analyse sur coupes sériées en histologie standard (le plus souvent des coupes sériées à 200 microns sont utilisées)
- en l'absence de macrométastases, une analyse en immunohistochimie (Acanthocytokératine) peut être utile à la recherche de métastases occultes.

Grade histopronostique :

L'importance du grade histopronostique en temps que **facteur pronostique** important et indépendant dans les cancers du sein n'est plus à démontrer ; le système le plus utilisé étant le grade SBR (Scarff-Bloom-Richardson).

Il est actuellement recommandé (SOR sein 2001) d'utiliser le grade proposé par Elston et Ellis, système SBR modifié, de valeur pronostique équivalente, et de reproductibilité supérieure.

Le grade s'applique à tous les carcinomes infiltrants (y compris les carcinomes lobulaires) sauf aux carcinomes médullaires. Il ne s'applique pas aux carcinomes in situ.

Le grade prend en compte trois critères histologiques, cotés de 1 à 3, décrits dans le tableau ci-dessous.

Grading SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Elston et Ellis :

1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
> 75 % : Tumeur bien différenciée	1
10-75 % : Tumeur moyennement différenciée	2
< 10 % : Tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3,4,5
Grade II	6,7
Grade III	8,9

Le total des scores aboutit à un

- grade I : total des scores de 3 à 5
- grade II : total des scores de 6 et 7
- grade III : total des scores de 8 et 9

Il est recommandé de donner en détail les composants du grade.

Evaluation du statut C-erb-B2 (HER2)

Préambule

- Actuellement, pour tout nouveau cas de cancer du sein invasif, la connaissance du statut c-erb-B2 de la tumeur est indispensable pour établir le plan thérapeutique de la patiente.
- L'évaluation du statut c-erb-B2 est effectuée sur un bloc de paraffine représentatif de la tumeur. Elle peut être réalisée a posteriori sur du matériel d'archives.
- Une fixation permettant la réalisation des techniques d'hybridation est indispensable (formol ou substitut).
- La méthode immunohistochimique est considérée comme la première option pour l'évaluation du statut C-erb-B2 (faible coût, réalisable en routine).

Trois **méthodes** sont disponibles, recherchant :

- l'amplification du gène
 - hybridation in situ en fluorescence (FISH)
 - hybridation in situ par sonde chromogène (CISH)
- la surexpression de la protéine HER2
 - immunohistochimie

Recommandations pour la détermination du statut C-erb-B2 par immunohistochimie :

- Suivre les recommandations des tests standardisés commercialisés
- Calibrer sa technique selon les recommandations déjà publiées

Réf : Penault-Llorca F, et coll, *Ann pathol.* 2002 - 22 :150-157

- Eviter les hypofixations et surfixations
- Mettre en place des procédures d'assurance-qualité internes et externes.

Critères de positivité en immunohistochimie :

- Evaluer le marquage au niveau des structures invasives
- Vérifier le niveau de positivité des témoins internes et externes
- Utiliser la grille de réponse standardisée (grille herceptest)

Les règles de lecture doivent être conformes aux recommandations internationales et françaises* :

- Aucun marquage des cellules épithéliales normales (témoin interne négatif) ne doit être observé.
- Le marquage spécifique est localisé à la membrane cytoplasmique des cellules tumorales et il est complet, le marquage cytoplasmique ne devant pas être pris en compte.
- Seul le statut des cellules carcinomateuses infiltrantes doit être pris en considération.
- L'analyse doit préciser la proportion de cellules marquées et l'intensité du marquage. Elle conduit à établir le score (voir tableau ci-dessous) reconnu pour décider d'un traitement ciblé par un anticorps anti Her2 (Herceptin).
- La conclusion énonce clairement le statut Her2 et le cas échéant la nécessité de mise en oeuvre d'une technique complémentaire (immunohistochimie à refaire et/ou FISH).

*Références :

Fitzgibbons PL et al, *Arch Pathol Lab Med*, 2000, 124, 966-78 ;
 Penault-Llorca F et al, *Ann Pathol*, 1999, 19, 280-2 ;
 Penault-Llorca F et al, *Ann Pathol*, 2002, 22, 150-7 ;
 Vincent-Salomon A et al, *Histopathology*, 2003, 42, 337-47.

Score	Marquage	Interprétation	Indication thérapeutique
0	Absence de marquage ou marquage membranaire < 30%	Négatif	Pas de traitement
1+	Marquage membranaire faible et partiel de plus de 30% des cellules	Négatif	Pas de traitement
2+	Marquage membranaire faible à modéré et complet de plus de 30% des cellules	Cas douteux	En fonction du statut du gène Her2 déterminé par FISH
3+	Marquage membranaire fort et complet de plus de 30% des cellules	Positif	Traitement

~~Remarque : certains considèrent que la barre de 10% est suffisante.~~

Critères de positivité en FISH :

La technique FISH (et CISH) détecte l'amplification du gène. Les acides nucléiques étant moins sensibles à la fixation que les épitopes antigéniques, permettent de contrôler les cas 2+ ou d'interprétation difficile en immunohistochimie.

- Comptage d'au minimum 50 noyaux (30 sur microbiopsie)
- Technique avec sonde du centromère du 17 et HER 2 : amplification définie par un rapport $HER2/17 \geq 2,2$
- Technique avec sonde HER 2 seule : amplification définie par un nombre de copies $HER2 \geq 5$

HER > 6

Niveau de positivité requis en immunohistochimie pour la mise sous traitement par trastuzumab : seules les tumeurs **3+** et les tumeurs **2+ ET FISH ou CISH+** sont éligibles pour ce traitement ciblé.

Evaluation des récepteurs hormonaux :

La connaissance du statut des récepteurs hormonaux (RH) est indispensable dès le diagnostic pour toute tumeur invasive (valeur prédictive de réponse aux traitements antihormonaux).

L'évaluation par immunohistochimie est maintenant le standard et remplace le dosage biochimique.

La détermination des RH s'effectue à partir des blocs de paraffine représentatifs de la tumeur et peut être réalisée à posteriori sur du matériel d'archives.

L'évaluation s'effectue au niveau des structures tumorales invasives pour les deux récepteurs, oestrogènes (RE) et progestérone (RP). Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués.

Le seuil de positivité est fixé à 10 % de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du marquage). Ce seuil est discuté par certains.

Mettre en place des procédures d'assurance-qualité internes et externes.

Analyse des pièces opératoires après chimiothérapie

La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante est évaluée d'une part cliniquement et radiologiquement et d'autre part par l'analyse macro et microscopique de la pièce opératoire.

L'évaluation de la réponse thérapeutique par le pathologiste est essentielle. Elle détermine le choix des traitements mis en place après la chirurgie et intervient dans le pronostic de la maladie.

La prise en charge par les pathologistes des pièces opératoires mammaires après chimiothérapie nécessite une bonne coordination multidisciplinaire avec les chirurgiens, radiologues et oncologues.

Il n'existe pas de standardisation quant à l'évaluation histologique de la réponse à la chimiothérapie. Les procédures d'analyse varient selon les équipes et le protocole de recherche clinique utilisé, répondant à des classifications intégrant les reliquats cliniques et histologiques, mammaires et ganglionnaires (Classification de Chevallier et celle de Sataff pour les plus utilisées).

L'étude histologique nécessite un échantillonnage soigneux guidé par la clinique.

Le compte rendu histologique doit faire apparaître :

- Estimation de la taille du reliquat tumoral
- Aspect de la tumeur résiduelle (cf. Classifications de Chevallier et de Sataff)
- Le statut ganglionnaire et le nombre de ganglions examinés (cf. Classifications de Chevallier et de Sataff ci-dessous); des précisions sur la présence ou non de cellules tumorales résiduelles et sur l'existence ou non de remaniements fibro-inflammatoires ganglionnaires sont souhaitables.

Classification de Chevallier :

1. absence de toute cellule tumorale histologiquement, et pas de métastase axillaire
2. présence de carcinome in situ dans le sein, sans cellule tumorale invasive ET pas de métastase axillaire
3. présence de cellules carcinomateuses résiduelles avec altérations stromales comme de la sclérose et de la fibrose
4. peu ou pas de modifications de l'apparence de la tumeur

Classification de Sataloff :

Tumeur primaire mammaire :

- TA : effet thérapeutique total ou presque total
- TB : effet thérapeutique de plus de 50 % mais pas total
- TC : moins de 50 % d'effet thérapeutique
- TD : pas d'effet thérapeutique

Ganglions axillaires :

- NA : évidence d'un effet thérapeutique, pas de maladie résiduelle
- NB : pas de métastase ou d'effet thérapeutique
- NC : évidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente
- ND : métastase axillaire toujours présente et viable et pas d'effet thérapeutique

Comptes rendus anatomopathologiques standardisés (CRFS)

Télécharger les comptes rendus anatomopathologiques standardisés (CRFS) élaborées par l'INCa en partenariat avec la Société Française de Pathologie :

Micro et macrobiopsies mammaires (mai 2007)

Pièces de chirurgie mammaire (mai 2007)

Grading des tumeurs

SBR (Scarff, Bloom, Richardson)

Système le plus utilisé en France, déterminant trois groupes pronostiques : grade I, II et III.

Il est basé sur trois critères histologiques :

- la différenciation architecturale
- le nombre de mitoses par champs
- le degré d'anomalie nucléaire.

Une valeur de 1 à 3 est attribuée à chaque critère.

- **Grade I** : total de 3 à 5
- **Grade II** : total de 6 ou 7
- **Grade III** : total de 8 ou 9.

Grade d'Elston - Ellis

Il est plus discriminant que SBR et comporte 3 groupes pronostiques : grade I, II et III.