

# Poumon

## Maladies non néoplasiques

### 1. Données cliniques

- Pour les informations de base, voir chapitre « Pathologie chirurgicale »
- Principaux symptômes
- Diagnostic différentiel clinique
  - o Infection (tuberculose), maladie pulmonaire interstitielle
- Statut immunitaire
  - o VIH
  - o st.p. Transplantation pulmonaire
  - o Greffe allogénique st.p
- Dans les maladies pulmonaires interstitielles diffuses
  - o Présentation clinique
    - Aiguë, subaiguë, chronique
  - o Résultats de l'imagerie
  - o Fonction pulmonaire
  - o Lésions biochimiques significatives
    - Sérologie rhumatoïde, éosinophilie
  - o Maladies systémiques significatives
    - Collagénoses
  - o Médicaments
  - o Substances nocives inhalées
    - Fumeurs, exposition professionnelle à la poussière, allergènes inhalés

### 2. Macroscopie

#### Cytologie

- Description du liquide et nombre de spécimens préparés Biopsie
- Nombre de fragments
- Taille (diamètre maximal)

#### Résection en coin

- État du tissu
  - o Natif/fixé
  - o Intact/incisé
- Taille du spécimen en 3 dimensions
- Longueur des marges de résection pulmonaire fermées à l'aide de sutures par agrafes
- Surface pleurale
- Nature du tissu pulmonaire

### 3. Traitement/coupe

#### Cytologie

- Voir également le chapitre « Cytologie »
- Sécrétion bronchique, lavage bronchique, brosses, ponction transbronchique à l'aiguille (endobronchique sous contrôle échographique) (EBUS-TBNA), expectoration :
  - 2 à 4 préparations pour la coloration de Papanicolaou (PAP)
- Épanchement pleural
  - Centrifuger tout le liquide envoyé
  - 3 à 4 préparations microscopiques pour la coloration de PAP, 1 pour la coloration de MGG
- Lavage broncho-alvéolaire
  - 3 à 5 préparations pour la coloration de PAP, 1 pour la coloration de MGG et 1 pour le fer (hémosidérophages, poussière d'amiante). En fonction du diagnostic différentiel et des besoins, des préparations supplémentaires pour la mise en évidence de micro-organismes (colorations de Grocott, Ziehl-Neelson, Auramine-Rhodamine, fongique) par immunofluorescence : pneumokystes, Legionella pneumophila, CMV, VRS), dans la lymphocytose selon le cas Détermination du rapport CD4/CD8 par cytométrie de flux ou immunocytochimie

#### Biopsie

- HE, AB-PAS, EVG
- Selon la problématique ou les lésions :
  - Études sur les agents pathogènes : colorations spéciales (champignons, bacilles acido-alcolo-résistants, bactéries), immunohistochimie (virus), PCR (mycobactéries typiques et atypiques, PCR panfongique)
  - Dans la sarcoïdose, la pneumopathie interstitielle, st.p. Transplantation pulmonaire : Coupes superposées

#### Résection en coin

- Lorsqu'on demande à consulter un chirurgien au sujet d'un processus infectieux
  - Si nécessaire, envoyer un morceau de tissu au service de microbiologie (de préférence dans des conditions stériles directement depuis le bloc opératoire)
- Dans la pneumoconiose :
  - observation des tissus pour l'analyse quantitative des fibres :
    - Analyse qualitative et quantitative des poussières dans une coupe à la paraffine ou après incinération du tissu : groupe de travail zurichois pour la recherche et la lutte contre les pneumoconioses en Suisse (silag). [www.silag.ethz.ch/](http://www.silag.ethz.ch/)
- Remplir la résection en coin de formol à l'aide d'une aiguille et la fixer pendant au moins 2 heures.
  - Retrait de la suture par agrafes, le cas échéant. Marquage à l'encre de la surface résultante en cas de lésion palpable. Déposer les lames perpendiculairement à la surface marquée à l'encre
- Dans les maladies pulmonaires interstitielles diffuses ou en cas de GvHD dans les poumons :
  - Inclure complètement

#### 4. Compte-rendu

##### Cytologie :

- Topographie
- Type de matériel
  - Lavage broncho-alvéolaire, sécrétion bronchique, lavage bronchique, brosses, ponction transbronchique à l'aiguille (endobronchique sous contrôle échographique) (EBUS-TBNA), expectoration, épanchement pleural
- Inflammation (neutrophiles, éosinophiles, granulomes)
- Agents pathogènes
- Résultats de tous les examens complémentaires (coloration spéciale, immunofluorescence, immunocytochimie)
- Autres constatations (p. ex. corps étranger)
- Lavage broncho-alvéolaire :
  - Nombre total de cellules
  - Structure cellulaire différentielle
  - Tendances inflammatoires (neutrophiles, lymphocytes, éosinophiles, mixtes, prédominance de macrophages des fumeurs)
  - Nature des macrophages (chargés de fer, cellules spumeuses, pigment de fumeur)
  - Agents pathogènes
  - Rapport CD4/CD8

##### Biopsie :

- Topographie
- Type de matériel
  - Biopsie (à la pince, à l'aiguille, cryobiopsie) endobronchique, transbronchique ou transthoracique
- Infections
  - Infections fongiques
    - Classification morphologique (levure ou champignons filamenteux ; champignons filamenteux compatibles avec *Aspergillus*/*Mucor*)
    - Type d'infection avec les champignons filamenteux :
      - Aspergillose pulmonaire chronique<sup>1</sup> :
        - Aspergillome isolé (colonisation)
        - Aspergillose nécrosante chronique subaiguë invasive (= semi-invasive)
      - Aspergillose angio-invasive aiguë
      - Dans la pneumopathie d'hypersensibilité induite par *Aspergillus* et l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, typiquement aucune aspergillose décelable histologiquement
- Maladies pulmonaires interstitielles diffuses
  - L'interprétation des résultats doit être effectuée par une équipe pluridisciplinaire, en tenant compte du tableau clinique, de l'imagerie, de l'histologie et du lavage broncho-alvéolaire<sup>2-4</sup>
  - Sarcoïdose
  - Pneumopathie d'hypersensibilité
  - Collagénoses
  - Maladies pulmonaires d'origine médicamenteuse

- [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)
- Pneumoconioses
- Classification selon ATS/ERS 2.5
- Maladies pulmonaires interstitielles idiopathiques
  - Fibrose pulmonaire idiopathique<sup>6</sup> :
    - Maladie pulmonaire interstitielle idiopathique la plus courante
    - Différenciation par rapport à d'autres maladies fibrosantes, déterminante sur le plan pronostique et thérapeutique (en cas de fibrose pulmonaire idiopathique : corticostéroïdes contre-indiqués, utilisation de médicaments antifibrotiques : pirfénidone, nintédanib)
- Vascularites
- GvHD dans les poumons
  - Large spectre de changements histologiques :
    - Le plus souvent :
      - Bronchiolite oblitérante, forme constrictive
      - Bronchiolite lymphocytaire
    - Les changements peuvent être très importants :
      - Examen histologique de tissus entiers
    - Exclure les agents pathogènes
- Rejet de greffe
  - Classification et résultats selon l'ISHLT 2007<sup>7</sup>
  - Exclure les agents pathogènes
  - Récidive de la maladie sous-jacente

## Maladies néoplasiques

### A. Carcinomes pulmonaires et carcinoïdes pulmonaires

#### 1. Données cliniques

- Pour les informations de base, voir chapitre « Pathologie chirurgicale »
- Foyer nodulaire/suspicion de carcinome pulmonaire
  - o Induite dans les biopsies correspondant au traitement en laboratoire d'histologie (voir ci-dessous)
- Stade clinique de la tumeur
  - o Si nécessaire, test de réflexe des marqueurs prédictifs (voir la section C)
- Lésions antérieures
  - o Carcinome pulmonaire : sous-type, résultats d'analyses de marqueurs prédictifs
  - o Autres tumeurs malignes
- Résultats significatifs de l'imagerie
  - o Foyer nodulaire avec des parties subsolides (opacité du verre de lait)
  - o Foyers circulaires multiples
- Localisation anatomique et type de matériel d'examen
  - o Dans le cas de résections monobloc, identifier les structures extrapulmonaires réséquées en même temps (par ex. paroi thoracique, péricarde, diaphragme, ganglions lymphatiques médiastinaux adhérents)
- Traitement néoadjuvant st.p.

#### 2. Macroscopie

##### Cytologie

- Description du liquide et nombre de spécimens préparés Biopsie
- Nombre de fragments
- Taille (diamètre maximum) Pièce

##### opératoire

- État du tissu
  - o Natif/fixé
  - o Intact/incisé
  - o Orientable
- Type de résection
  - o Résection en coin, segmentectomie, (sleeve, bi-)lobectomie, spécimen de pneumonectomie, résection en bloc avec indication des structures extrapulmonaires (veine cave : ganglions lymphatiques médiastinaux adhérents)
- Référence de page
  - o droite/gauche

- Taille du spécimen en 3 dimensions
- Longueur des marges de résection pulmonaire fermées à l'aide de sutures par agrafes
- Surface pleurale
- Description des repères au fil
  - Lésion marquée reconnaissable : oui/non
- Description de la tumeur
  - Localisation
    - Indication du lobe pulmonaire, central dans la bronche principale/en périphérie
  - Taille en 3 dimensions
    - Diamètre total de la tumeur
    - Dans les adénocarcinomes avec des parties subsolides et solides (correspond souvent à des parties lépidiques ou invasives) : en outre, indiquer le diamètre maximal de la partie solide de la tumeur (pour les adénocarcinomes invasifs non mucineux à composante lépidique, seule la taille de la composante tumorale invasive est prise en compte pour la catégorie T, voir également Compte-rendu)8
  - Autres foyers tumoraux
    - Dans le même lobe ou dans un lobe différent (palper la pièce opératoire)
    - Description d'autres foyers tumoraux (taille, lien avec la plèvre, etc.)
  - Lien avec, et distance par rapport à, la plèvre et la scissure interlobulaire
  - Lien avec, et distance par rapport aux structures avoisinantes
    - Bronche principale, tissus mous du hile, carène, paroi thoracique, péricarde, diaphragme, médiastin, gros vaisseaux, cœur, autres
  - Invasion vasculaire macroscopique
    - Oui/Non
  - Distance par rapport aux marges de résection
    - Bronches, vaisseaux, parenchyme pulmonaire, structures adhérentes
  - Après traitement néoadjuvant : Degré de réponse au traitement
    - % de tumeurs viables résiduelles et de nécrose/fibrose
- Ganglions lymphatiques locorégionaux :
  - Nombre de ganglions lymphatiques intrapulmonaires, hilaires et éventuellement médiastinaux
  - Diamètre maximum
  - Suspicion de tumeur : Oui/Non
- Nature du tissu pulmonaire subsistant :
  - Péritumoral : consolidation, bronchectasie, atélectasie
  - À distance de la tumeur : emphysème, pneumonie, fibrose, autres

### 3. Traitement/coupe

#### Cytologie

- Voir également Maladies pulmonaires non néoplasiques
- Bloc de cellules provenant de sédiments résiduels dans le diagnostic d'une tumeur
- Si nécessaire, immunocytochimie (préparations colorées sur PAP ou sur bloc de cellules)
- Le cas échéant, analyses de marqueurs prédictifs (sur préparations colorées ou sur le bloc de cellules)

## Biopsie

- HE, AB-PAS, EVG, 7 coupes en série non colorées
  - Réajuster les blocs de paraffine en raison de la perte de tissu tumoral
    - En cas de suspicion clinique de la présence d'une tumeur, préparer dès le début des coupes en série non colorées pour le sous-typage immunohistochimique et les analyses prédictives de marqueurs moléculaires qui pourraient être nécessaires
    - Marqueurs immunohistochimiques selon le diagnostic différentiel morphologique :  
Pour le sous-typage d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), le TTF1 et le p40 sont habituellement suffisants
- Selon le cas, effectuer d'autres colorations spéciales et coupes superposées

## Pièces opératoires

- Si nécessaire, enlever les tissus tumoraux non fixés et le parenchyme pulmonaire sans tumeur pour la biobanque
- Résection en coin, spécimen de segmentectomie
  - Remplir la résection en coin de formol à l'aide d'une aiguille et la fixer pendant 6 à 72 heures
  - Retrait de la suture par agrafes, marquage à l'encre de la surface résultante
  - Déposer les lames perpendiculairement à la surface marquée à l'encre
- (sleeve, bi-)lobectomie, spécimen de pneumonectomie, résection monobloc avec structures extrapulmonaires réséquées
  - Remplir de formol au-dessus de l'arbre bronchique et fixer pendant la nuit
  - Avant la coupe, disséquer séparément tous les ganglions lymphatiques adhérents selon leur localisation anatomique (hilaire, éventuellement médiastinale) et les soumettre à un examen complet
    - Les ganglions lymphatiques médiastinaux (N2) sont généralement envoyés séparément par le chirurgien, mais peuvent adhérer au spécimen, surtout dans les pneumonectomies
- Marges de résection
  - Bronche (veine cave : marge proximale et distale pour Sleeve-lobectomie), y compris le tissu péribronchique adhérent
  - Vaisseaux
  - Parenchyme pulmonaire (après retrait de la suture par agrafes)
  - Structures adhérentes (les marquer à l'encre si nécessaire)
- Tumeur
  - Tumeurs  $\leq 3$  cm
    - Inclure complètement (l'adénocarcinome in situ et l'adénocarcinome à invasion minimale ne peuvent être diagnostiqués qu'après un traitement histologique complet de la tumeur, voir également Compte-rendu)<sup>9</sup>
  - Tumeurs  $> 3$  cm
    - 1 bloc de paraffine par cm de tumeur
    - Tenir compte des parties tumorales solides et des parties tumorales subsolides
    - Périphérie tumorale avec transition vers le tissu pulmonaire
    - Centre tumoral et point de départ présumé de la bronche
  - Lien avec la plèvre

- Coloration EVG pour les tumeurs à proximité de la plèvre
  - Lien avec les structures adhérentes
- Tissu pulmonaire non affecté par la tumeur
  - Au moins 1 bloc de paraffine par lobe pulmonaire, 3 blocs de paraffine par lobe dans la maladie pulmonaire interstitielle
- Ganglions lymphatiques locorégionaux :
  - Font l'objet d'un examen approfondi
  - Ganglions lymphatiques hilaires et médiastinaux : voir ci-dessus
  - Ganglions lymphatiques intra-pulmonaires

#### Coupe de tissu congelé (coupe rapide)

- Indications
  - Généralités : si l'intervention chirurgicale ou le traitement ultérieur dépend directement du résultat du diagnostic de la coupe de tissu congelé
  - Évaluation des marges de résection
    - Généralement pour les bronches : tenir compte des tissus péribronchiaux adhérents
  - Stadification
    - En cas de propagation inattendue de la tumeur peropératoire (p. ex. avant la réalisation, carcinose pleurale, ganglions lymphatiques)
  - Évaluation de l'intégrité d'un foyer douteux localisé le plus souvent en périphérie après biopsie et cytologie, aucun diagnostic n'a pu être posé
- DD Tuberculose aucune contre-indication
  - Informations cliniques obligatoires afin que des précautions appropriées puissent être prises lors du traitement

#### 4. Compte-rendu

##### Biopsie/cytologie :

- Topographie
- Type de matériel
  - Biopsie endobronchique, transbronchique ou transthoracique
  - Sécrétion bronchique, lavage bronchique, brosses, ponction transbronchique à l'aiguille (endobronchique sous contrôle échographique) (EBUS-TBNA), lavage broncho-alvéolaire, expectoration, épanchement pleural
- Type de tumeur selon la classification actuelle de l'OMS (Tableau 1)



Tableau 1 : classification des tumeurs du poumon dans des prélèvements de biopsies et cytologies (adaptée selon l'OMS en 2015)<sup>9</sup>

Diagnostic	Définition selon la morphologie / l'immunohistochimie
Adénocarcinome	Morphologie glandulaire : architecture glandulaire (lépидique, acineuse, papillaire, micropapillaire) et/ou mucus intracytoplasmique L'AIS et l'AIM ne peuvent être diagnostiqués que sur la pièce opératoire
TTF1+ CPNPC, compatible avec l'absence de morphologie glandulaire dans l'expression de l'adénocarcinome du TTF1	
Carcinome épidermoïde	morphologie d'épithélium pavimenteux : kératinisation, ponts
p40+ CPNPC, compatible avec l'absence d'épithélium pavimenteux	
Carcinome épidermoïde	Morphologie dans l'expression de p40
CPNPC avec morphologie de tumeur neuroendocrine neuroendocrine :	Morphologie de tumeur neuroendocrine :
Et expression de marqueurs de tumeurs neuroendocrines, neuroendocrinien à grandes cellules	nids cellulaires, travées, trabécules, rosettes, compatibles avec le carcinome palissade périphérique Marqueurs de tumeurs neuroendocrines Utiliser une combinaison de CD56, de synaptophysine et de chromogranine
CPNPC, non spécifiable	Morphologie spécifique manquante (glandulaire, pavimenteuse, neuroendocrine) et immunohistochimie
Carcinome à petites cellules	Noyau cellulaire avec chromatine fine et régulière et nucléole discret ou manquant. À peine un cytoplasme avec des limites cellulaires pas bien circonscrites
Tumeur carcinoïde	Morphologie neuroendocrine et expression des marqueurs de tumeurs neuroendocrines : la distinction entre les tumeurs carcinoïdes typiques (< 2 mitoses/2 mm <sup>2</sup> ) et atypiques (2 à 10 mitoses/2 mm <sup>2</sup> et/ou la nécrose) n'est généralement possible que sur la pièce opératoire Différenciation entre les artefacts de compression et les carcinomes à petites cellules par immunohistochimie Ki-67 :

AIS = Adénocarcinome in situ ; AIM = adénocarcinome à invasion minime; CPNPC= carcinome non à petites cellules

- Résultats de toutes les études immunohistochimiques
- Résultats des études sur les marqueurs prédictifs (voir également la section C)

- Mentionner dans le commentaire si le matériel tumoral est insuffisant pour l'analyse des marqueurs prédictifs ou le sous-typage immunohistochimique du CPNPC, compte tenu de tous les échantillons (biopsie et cytologie)

#### Pièce opératoire

- Topographie
- Type de résection
  - Résection en coin, segmentectomie, (sleeve, bi-)lobectomie, spécimen de pneumonectomie, résection en bloc avec indication des structures extrapulmonaires
- Description de la tumeur
  - Localisation de la tumeur
    - Indication du lobe pulmonaire, central dans la bronche principale/en périphérie
  - Type histologique de tumeur selon la classification actuelle de l'OMS<sup>9</sup>
    - Un adénocarcinome in situ (AIS) et un adénocarcinome à invasion minimale (AIM) ne peuvent être diagnostiqués qu'après un examen histologique complet de la tumeur :
      - AIS (pTis) :  $\leq 3$  cm, croissance purement lépidique (non mucineuse et/ou mucineuse), aucune invasion\*
      - AIM (pT1mi) :  $\leq 3$  cm, croissance à prédominance lépidique (non mucineuse et/ou mucineuse), invasion\*  $\leq 0,5$  cm et aucune nécrose tumorale
      - Tumeurs  $> 3$  cm à croissance purement lépidique sans invasion ou avec invasion  $\leq 0,5$  cm (très rare) : classer comme adénocarcinome de type lépidique prédominant (pT1a), car le pronostic n'est pas suffisamment examiné par rapport à l'AIS/AIM ( $\leq 3$  cm).
        - \*L'invasion étant définie comme :
          - 1) papillaire, acinaire, micropapillaire et/ou de croissance solide, et/ou comme une
          - 2) invasion du stroma, des vaisseaux lymphatiques ou sanguins, invasion pleurale, ou essaimage tumoral intra-alvéolaire (propagation dans les espaces aériens, STAS)\*\*
        - \*\* L'essaimage tumoral intra-alvéolaire (STAS) étant défini comme : des formations micropapillaires, des nids solides ou des cellules isolées du carcinome qui se propagent par voie péritumorale dans les alvéoles du parenchyme pulmonaire adjacent
  - Taille de la tumeurs
    - Dans les adénocarcinomes non mucineux invasifs à composante lépidique
      - Diamètre total maximal de la tumeur (composante invasive et lépidique) et
      - Diamètre maximum du composant tumoral invasif : seule la taille du composant tumoral invasif est prise en compte pour la catégorie T
    - Dans les adénocarcinomes mucineux invasifs à composante lépidique :
      - Diamètre total maximum de la tumeur (cela détermine la catégorie T indépendamment de l'étendue de la composante invasive)

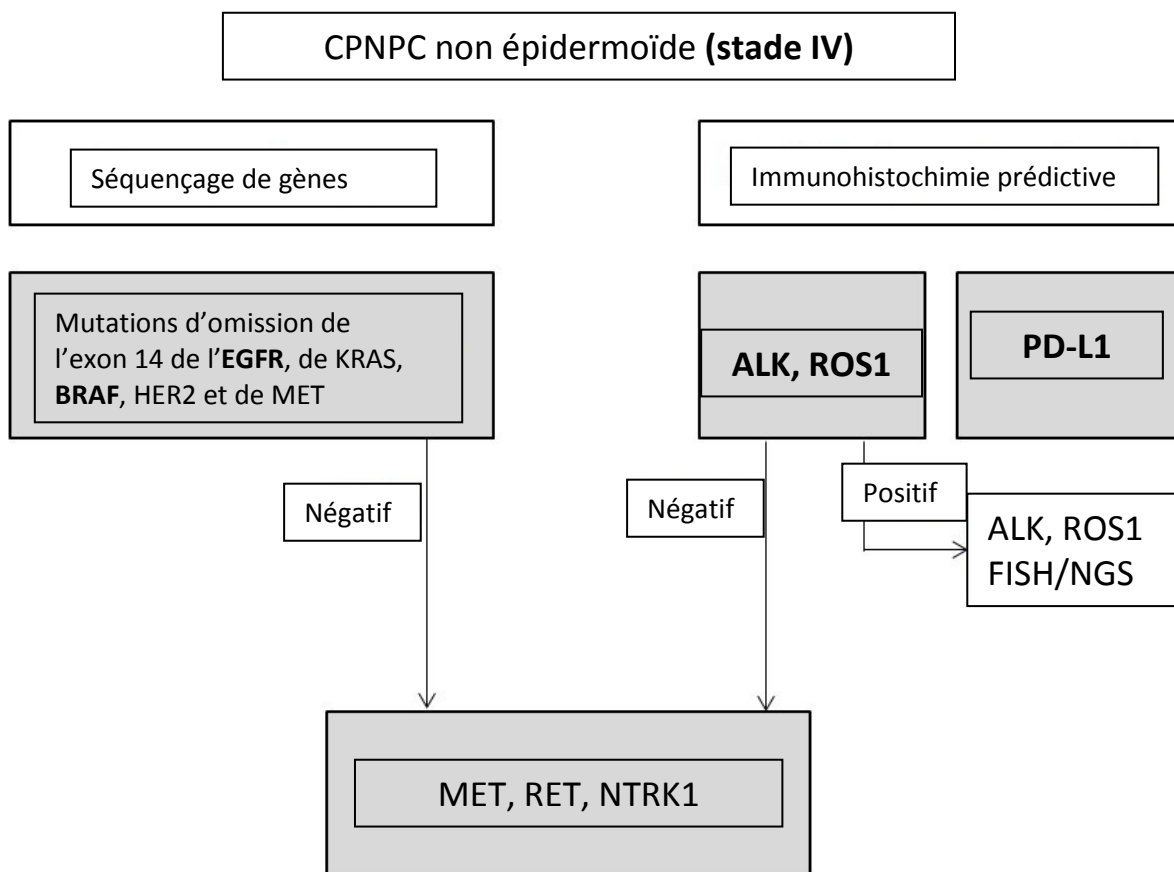
- L'essaimage tumoral intra-alvéolaire (STAS) n'est pas pris en compte pour la détermination du diamètre de la tumeur
- Autres foyers tumoraux<sup>10</sup>
  - Même histologie : foyers tumoraux distincts (métastase(s) intrapulmonaire(s))
    - Dans le même lobe : pT3
    - Sur le même côté dans un autre lobe : pT4
    - Contralatéralement dans l'autre lobe : M1a
  - Avec une histologie différente : tumeur(s) primaire(s) synchrone(s)
    - T, N et M distincts pour chaque tumeur
  - Foyers multiples d'adénocarcinomes à prédominance lépidique, AIS et/ou AIM : adénocarcinome multifocal avec parties lépidiques
    - Sont considérées comme des tumeurs indépendantes issues d'un composant in situ
    - T selon le foyer tumoral le plus avancé avec le suffixe m pour indiquer la multiplicité : T(m)
- Invasion pleurale
  - Infiltration du carcinome au-delà du feuillet viscéral de la plèvre, visible dans la coloration à l'élastine selon van Gieson, même si la surface pleurale n'est pas encore affectée.
- Infiltration de structures adjacentes
  - Invasion dans le tissu adipeux médiastinal : pT4
  - Veine cave : invasion directe du tissu adipeux hilair : pT2a
- Invasion des vaisseaux sanguins ou lymphatiques
  - Exclut le diagnostic d'AIS ou d'AIM
- Invasion périneurale (facultatif)
- Classification (facultatif)<sup>11</sup>
- État des marges de résection
- Après traitement néoadjuvant : degré de réponse aux traitements
  - % de tumeur viable résiduelle
    - Réponse au traitement  $\geq 90\%$  (= tumeur viable résiduelle  $\leq 10\%$ ), paramètre pronostique le plus important
  - En présence de plusieurs foyers tumoraux viables, multiplier le pourcentage de tumeur viable par le diamètre maximal du lit tumoral (y compris la fibrose/nécrose) (p. ex. lit tumoral de 10 cm x 20 % de tumeur viable = 2 cm de diamètre tumoral invasif (voir également la section D).
- Nature du tissu pulmonaire subsistant :
  - Hyperplasie adénomateuse atypique, emphysème, pneumonie, bronchectasie, atélectasie, fibrose, etc.
- Ganglions lymphatiques locorégionaux :
  - Pour la catégorie N, utiliser la carte ganglionnaire internationale (de l'IASLC)<sup>12</sup>.
  - Nombre de ganglions lymphatiques affectés et examinés par station ganglionnaire
  - Diamètre maximal des métastases ganglionnaires
  - Extension extracapsulaire
    - Indication d'irradiation pour les métastases ganglionnaires médiastinales
- Stade tumoral pathologique (pTNM) selon la classification TNM actuelle<sup>11,13</sup>

## B. Analyses des marqueurs prédictifs

Dans les carcinomes pulmonaires avancés (de stade IV), le type de tumeur, le statut PD-L1 et les mutations activatrices des oncogènes, prédictives, déterminent le choix du traitement palliatif. Tous les types de cytologies, de biopsies et de pièces opératoires comportant des cellules tumorales en quantité et en qualité suffisantes (en fonction de la sensibilité analytique de la méthode d'analyse respective) sont adaptés aux analyses de marqueurs prédictifs.

Figure 1. Algorithme d'analyse des marqueurs prédictifs dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et non épidermoïde

Caractères gras : obligatoires



### 1. Immunohistochimie de PD-L1 dans les cancers non à petites cellules

On administre une immunothérapie de première ligne pour les CPNPC avancés qui ont une expression de PD-L1 en immunohistochimie dans  $\geq 50$  % des cellules tumorales (tumor proportion score, TPS) et un type sauvage pour les récepteurs EGFR, les gènes ALK et ROS1.<sup>14</sup> Les CPNPC avancés doivent donc faire l'objet d'un test de dépistage de PD-L1, quel que soit le type histologique de la tumeur.<sup>15</sup> Cependant, il est recommandé d'examiner le statut PD-L1 au moment du diagnostic, quel que soit le stade de la tumeur, à l'aide de protocoles immunohistochimiques validés :

- Pour une interprétation adéquate du PD-L1, au moins 100 cellules tumorales viables doivent être présentes

- Anticorps anti-PD-L1 recommandés :
  - SP263 (Ventana) ou 22C3 (Dako)
    - E1L3N avec des protocoles développés en laboratoire souvent trop variables ;  
SP142 moins sensible aux cellules tumorales
- Compte-rendu sur le PD-L1 (voir également la section D) :
  - Clone/dosage d'anticorps anti-PD-L1
  - % de cellules tumorales exprimant le PD-L1
    - Expression membranaire (circulaire ou partielle) de chaque intensité :  
< 1 %, 1 %, 1 à 5 %, 5 %, par incréments de 5 % jusqu'à 50 %, et par incréments de 10 % à partir de 50 %
  - % de cellules immunitaires associées aux tumeurs exprimant le PD-L1
    - Expression de chaque intensité en % de la surface tumorale totale : < 1 %, 1 %, 1 à 5 %, 5 %, par incréments de 5 % jusqu'à 50 %, et par incréments de 10 % à partir de 50 %

## 2. Analyse des mutations activatrices des oncogènes et prédictives du cancer du poumon non à petites cellules et non épidermoïde

### Lors du diagnostic initial :

#### EGFR, ALK, ROS1 et BRAF

Les médicaments ciblant l'EGFR, l'ALK, le ROS1 et le BRAF sont approuvés pour le traitement du CPNPC avancé. L'EGFR (dans les exons 18-21), les mutations du BRAF (V600E), les rapprochements des gènes ALK et ROS1 doivent donc être étudiés dans tous les CPNPC non épidermoïdes (exception : le carcinome épidermoïde diagnostiqué lors de petites biopsies ou cytologies chez les jeunes patients et les non-fumeurs). Il est cependant recommandé, en concertation avec l'équipe locale d'oncologie, d'examiner le statut de l'EGFR, de l'ALK, du ROS1 et du BRAF au moment du diagnostic quel que soit le stade tumoral (test de réflexe).

#### HER2, MET et RET

Bien que les médicaments ciblant HER2, MET et RET ne soient pas actuellement (octobre 2017) approuvés en Suisse pour le cancer du poumon, ils sont partiellement disponibles dans le cadre d'études cliniques ou de programmes « d'usage compassionnel ». Il est donc recommandé d'étudier également, en concertation avec l'équipe locale d'oncologie, les mutations d'omission de l'exon 14 de HER2 et MET ainsi que les amplifications MET et les rapprochements RET.

#### KRAS

KRAS est la mutation activatrice la plus fréquente (dans 30 % des cas). Les médicaments ciblant le gène KRAS n'ont jusqu'à présent pas donné de résultats dans les études cliniques. Étant donné que les mutations activatrices des oncogènes s'excluent en grande partie mutuellement, les algorithmes de tests séquentiels et la présence d'une mutation du KRAS rendent inutiles toutes autres recherches génétiques.

En cas de progression secondaire sous traitement ciblé:

Actuellement, un inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) du récepteur EGFR de 3<sup>e</sup> génération (osimértinib) est approuvé pour le traitement des carcinomes pulmonaires mutants qui développent une progression tumorale secondaire sous traitement de première ligne par TKI du récepteur EGFR et présentent une mutation T790M du EGFR comme mécanisme secondaire de résistance<sup>16</sup>

- En cas de progression secondaire sous traitement de première ligne par TKI du récepteur EGFR, il convient d'effectuer une nouvelle analyse moléculaire avec recherche de la mutation T790M du récepteur EGFR :
  - o En étudiant l'ADN tumoral circulant dans le plasma (biopsie liquide) : sensibilité d'environ 60 à 70 %. Par conséquent, en l'absence de détection d'une mutation de résistance, il convient d'effectuer une nouvelle biopsie ou cytologie du foyer de la tumeur progressive.
  - o Nouvelle biopsie/cytologie du foyer d'une tumeur progressive
- En l'absence de détection d'une mutation T790M, il est recommandé de rechercher d'éventuelles amplifications MET et HER2 qui sont des mécanismes secondaires de résistance pouvant faire l'objet d'un traitement

Procédures de test

- Pour la détection des mutations génétiques, il est possible d'utiliser n'importe quelle procédure de test moléculaire validée d'une sensibilité suffisante et d'une durée maximale de 10 jours ouvrables (entre l'arrivée du spécimen tumoral et le résultat) (généralement le NGS ou le séquençage par la méthode de Sanger)
- Il est généralement possible d'étudier les rapprochements et les amplifications de gènes par FISH ou d'autres méthodes moléculaires validées (NGS, PCR en temps réel)
- Il est possible de détecter les carcinomes pulmonaires d'après les gènes ALK et ROS1 à l'aide de protocoles immunohistochimiques validés<sup>17</sup> :
  - o La détection d'une expression ALK claire (forte intensité avec expression diffuse) peut être considérée comme positive pour un rapprochement ALK sans autre confirmation. Cependant, on recommande une confirmation par FISH (ou une autre méthode moléculaire).
  - o Tous les autres cas (intensité modérée/faible, expression focale) doivent être confirmés par FISH (ou une autre méthode moléculaire)
  - o L'immunohistochimie de ROS1 a une spécificité légèrement inférieure et la détection d'une expression de ROS1 doit donc toujours être confirmée par FISH (ou une autre méthode moléculaire)
  - o En raison de la sensibilité élevée de l'immunohistochimie de ALK et ROS1, une expression manquante peut être considérée comme négative pour un rapprochement ALK ou ROS1 sans confirmation moléculaire supplémentaire
- Anticorps recommandés :
  - ALK : 5A4 (Novocastra, Leica Biosystems) ou D5F3 (Ventana)  
(clone ALK1 pas suffisamment sensible et donc non recommandé)
  - ROS1 : D4D6 (signalisation cellulaire)

## Mésothéliomes malins

### 1. Données cliniques

- Pour les informations de base, voir chapitre « Pathologie chirurgicale »
- Suspicion de mésothéliome malin
- Stade clinique de la tumeur
- Lésions antérieures
  - o Mésothéliome malin
  - o Autres tumeurs malignes
- Localisation anatomique et type de matériel d'examen
  - o Dans le cas de résections monobloc, identifier les structures extrapulmonaires réséquées en même temps (par ex. paroi thoracique, péricarde, diaphragme, structures médiastinales adhérentes)
- Traitement néoadjuvant st.p.

### 2. Macroscopie

#### Cytologie

- Description du liquide et nombre de spécimens préparés Biopsie
- Nombre de fragments
- Taille (diamètre maximum) Pièce

#### opératoire

- État du tissu
  - o Natif/fixé
  - o Intact/incisé
  - o Orientable
- Type de résection
  - o Pleurectomie/décortication, pleurectomie/décortication étendue (plèvre pariétale et viscérale avec résection du diaphragme et/ou du péricarde), pneumonectomie extrapleurale (= pleuropneumonectomie), résection en bloc avec indication des structures extrapulmonaires réservées en même temps
- Référence de page
  - o droite/gauche
- Taille du spécimen en 3 dimensions
- Longueur des marges de résection pulmonaire fermées à l'aide de sutures par agrafes
- Surface pleurale
- Description des repères au fil
  - o Lésion marquée reconnaissable : oui/non
- Description de la tumeur
  - o Localisation
    - Plèvre pariétale, plèvre viscérale, diaphragme, autre

- Extension
  - Diffuse, localisée (rare)
- Lien avec, et distance par rapport aux structures avoisinantes
  - Diaphragme : Muscles du diaphragme, péritoine adhérent ; parenchyme pulmonaire ; fascia endothoracique ; tissu mou de la paroi thoracique (muscles intercostaux et tissu conjonctif adjacent) : Infiltration focale, multifocale, diffuse ; côtes ; péricarde : infiltration transmurale oui/non ; tissu adipeux médiastinal ; organes médiastinaux adhérents
- Pour une tumeur localisée :
  - Taille en 3 dimensions
- Distance par rapport aux marges de résection
  - Paroi thoracique, bronches, vaisseaux, diaphragme, médiastin, autres structures adhérentes
- Après traitement néoadjuvant : Degré de réponse au traitement
  - % de tumeurs viables résiduelles et de nécrose/fibrose
- Ganglions lymphatiques locorégionaux :
  - Nombre de ganglions lymphatiques intrapulmonaires, hilaires et éventuellement médiastinaux
  - Diamètre maximum
  - Suspicion de tumeur : Oui/Non
- Nature de la plèvre ou du tissu pulmonaire subsistant :
  - Plaques pleurales
  - Fibrose pulmonaire

### 3. Traitement/coupe

#### Cytologie/Biopsie

- Voir Maladies pulmonaires non néoplasiques Biopsie
- HE, AB-PAS, EVG, 7 coupes en série non colorées pour marqueurs

#### immunohistochimiques Pièces opératoires

- Si nécessaire, enlever les tissus tumoraux non fixés et le parenchyme pulmonaire sans tumeur pour la biobanque
- Remplir le poumon de formol au-dessus de l'arbre bronchique et fixer pendant la nuit
- Avant la coupe, disséquer séparément tous les ganglions lymphatiques adhérents selon leur localisation anatomique (hilaire, éventuellement médiastinale) et les soumettre à un examen complet
- Tumeur
  - 1 bloc de paraffine par cm de tumeur
  - Lien avec les structures voisines
    - Diaphragme avec péritoine adhérent ; parenchyme pulmonaire ; fascia endothoracique ; tissus mous de la paroi thoracique (muscles intercostaux et



- tissu conjonctif adjacent) ; côtes ; péricarde ; tissu adipeux médiastinal ; organes médiastinaux adhérents
- o Marges de résection
  - Paroi thoracique, bronches, vaisseaux, diaphragme, médiastin, autres structures adhérentes
- o Après traitement néoadjuvant : Degré de réponse au traitement
  - % de tumeurs viables résiduelles et de nécrose/fibrose
- Tissu pulmonaire non affecté par la tumeur
  - o Au moins 1 bloc de paraffine par lobe pulmonaire, 3 blocs de paraffine par lobe dans la maladie pulmonaire interstitielle
  - o Calcination du poumon pour l'analyse quantitative des fibres minérales :
    - plaques pleurales, mésothéliome pleural ou pneumoconiose en cas d'exposition connue à l'amiante
    - Parenchyme pulmonaire cunéiforme fixé au formol, peu modifié, avec des marges de 2 cm de long ; dans les pneumectomies, 3 localisations anatomiques combinées (lobe supérieur apical et lobe inférieur apical et basal). Dans la lobectomie, l'ablation concerne à la fois le lobe apical et le lobe basal.
- Ganglions lymphatiques locorégionaux
  - o Font l'objet d'un examen approfondi

#### 4. Compte-rendu

##### Biopsie/cytologie :

- Topographie
- Type de matériel
- Type de tumeur selon la classification actuelle de l'OMS<sup>9</sup>
- Résultats de tous les examens immunohistochimiques :
  - o Marqueurs immunohistochimiques selon le diagnostic différentiel morphologique<sup>18</sup> :
    - Mésothéliome malin épithéloïde par rapport à un adénocarcinome : Panel d'au moins 2 marqueurs mésothéliaux (p. ex. calrétinine, D2-40, WT1, ....) et 2 marqueurs épithéliaux (BerEp4, CD15, TTF1,...)
    - Prolifération mésothéliale bénigne réactive par rapport à un mésothéliome épithélial malin :
      - L'invasion tissulaire peut être mise en évidence par la pancytokératine ou la calrétinine.
      - Perte de desmine et expression EMA de la membrane fréquentes dans les mésothéliomes malins et rares dans la prolifération bénigne du mésothéliome, diagnostic dans des cas individuels mais pas suffisamment spécifique.
      - Perte immunohistochimique de BAP1 et délétion de 9p21 par FISH uniquement dans les tumeurs malignes, jamais dans les tumeurs mésothéliales bénignes (spécificité de 100 %) : permettre le diagnostic d'un mésothéliome malin dans les petites biopsies sans invasion claire des tissus adipeux et dans les cytologies (l'origine mésothéliale doit être prouvée immunohistochimiquement)

Pièce opératoire

- Topographie
- Type de résection
- Référence de page
  - droite/gauche
- Description de la tumeur
  - Localisation
    - Plèvre pariétale, plèvre viscérale, diaphragme, autre
  - Extension
    - Diffuse, localisée (rare)
  - Type histologique de tumeur selon la classification actuelle de l'OMS
  - Infiltration de structures adjacentes : oui/non
    - Diaphragme : muscles du diaphragme, péritoine adhérent ; parenchyme pulmonaire ; fascia endothoracique ; tissu mou de la paroi thoracique (muscles intercostaux et tissu conjonctif adjacent) : infiltration focale, multifocale, diffuse ; côtes ; péricarde : infiltration transmurale oui/non ; tissu adipeux médiastinal ; organes médiastinaux adhérents
  - Pour une tumeur localisée :
    - Diamètre maximal de la tumeur
  - Distance par rapport aux marges de résection
    - Paroi thoracique, bronches, vaisseaux, diaphragme, médiastin, autres structures adhérentes
  - Après traitement néoadjuvant : degré de réponse au traitement
    - % de tumeurs viables résiduelles et de nécrose/fibrose
- État des marges de résection
- Nature de la plèvre ou du tissu pulmonaire subsistant
  - Plaques pleurales
  - Fibrose pulmonaire
  - Détection de l'amiante : oui/non
- Ganglions lymphatiques locorégionaux :
  - Nombre de ganglions lymphatiques intrapulmonaires, hilaires et éventuellement médiastinaux
  - Diamètre maximum
  - Suspicion de tumeur : Oui/Non
- Stade tumoral pathologique (pTNM) selon la classification TNM actuelle<sup>13</sup>

## C. Modèles de comptes-rendus

### Carcinome pulmonaire

Bronche, lobe inférieur gauche (sécrétion bronchique) :  
cellules d'un carcinome épidermoïde kératinisant.

PD-L1 (SP263, Ventana) :

Cellules tumorales : 70 %

Cellules immunitaires associées aux tumeurs : non évaluables\*

\* On ne peut généralement pas évaluer la localisation des cellules immunitaires d'après les échantillons cytologiques, c'est pourquoi on ne dispose d'aucune information sur l'expression de PD-L1 dans les cellules immunitaires associées à la tumeur.

Bronche, lobe supérieur droit (biopsie) :

muqueuse bronchique avec infiltrats d'un carcinome non à petites cellules TTF1 positif, évoquant un adénocarcinome du poumon.

Résultats de l'immunohistochimie prédictive : ALK

(anticorps 5A4, Leica) : négatif

ROS1 (anticorps D4D6, signalisation cellulaire) : négatif

PD-L1 (dosage SP263, Ventana) :

Cellules tumorales : 5 %

Cellules immunitaires associées aux tumeurs : < 1 %

Résultat du séquençage des gènes du panel de tumeurs solides Oncomine™ (22 gènes, teneur en cellules tumorales de 90 %) :

Résultats prédictifs :

EGFR : p.L747\_P753delinsS (88 %) dans l'exon 19, évaluation : Réponse à un médicament

KRAS : aucune mutation détectée

BRAF : aucune mutation détectée

HER2 : aucune mutation détectée

Autres résultats :

TP53 : p.I195F (97%) dans l'exon 6, évaluation : non connue FGFR3 :

p.F386L (25 %) dans l'exon 9, évaluation : non connue

Poumon, lobe supérieur gauche (lobectomie) :

adénocarcinome pulmonaire modérément différencié, à prédominance acineuse (60 %), en partie avec une croissance de type lépidique (40 %). Diamètre total maximum : 3,0 cm. Diamètre maximum du composant tumoral invasif : 1,8 cm.

Plèvre viscérale sans tumeur. Pas de lymphangiome ni d'hémangiome.

Distance minimale par rapport à la marge de résection bronchique : 3,0 cm.

Marges de résection des bronches et des vaisseaux sans tumeur.

3 ganglions lymphatiques intrapulmonaires sans tumeur et 5 ganglions

lymphatiques hilaires sans tumeur. Foyer tumoral d'hyperplasie

adénomateuse atypique.

Parenchyme pulmonaire subsistant avec emphysème pulmonaire centro-acinaire.

Classification TNM (UICC, 8e édition 2017) prenant en compte B2017.10058- 60: pT1b, pN0 (0/18), L0, V0, G2, R0 locale

Poumon gauche (pneumectomie) :

carcinome épidermoïde kératinisant, traité par néoadjuvant, et présentant des changements régressifs importants.

Diamètre maximal du lit tumoral principalement nécrosé et fibrosé : 12 cm avec une composante de carcinome viable de 5 %.

Diamètre maximal de la partie viable du carcinome : 0,6 cm. Plèvre viscérale sans tumeur. Pas de lymphangiome ni d'hémangiome.

Distance minimale par rapport à la marge de résection bronchique :

0,5 cm. Marges de résection des bronches et des vaisseaux sans tumeur.

6 ganglions lymphatiques intrapulmonaires sans tumeur et 6 ganglions

lymphatiques hilaires sans tumeur. Foyer tumoral d'hyperplasie

adénomateuse atypique.

Parenchyme pulmonaire subsistant avec emphysème pulmonaire centro-acinaire.

Classification TNM (UICC, 8e édition 2017) prenant en compte B2017.13023- 25: ypT1a, pN0 (0/22), L0, V0, G2, R0 locale

Poumon droit avec plèvre pariétale, diaphragme, péricarde et paroi thoracique adhérente (pneumectomie extrapleurale) :

Mésothéliome malin épithélioïde diffus affectant la plèvre pariétale et viscérale. Infiltration des muscles intercostaux de la paroi thoracique adhérente. Infiltration du parenchyme pulmonaire et des muscles du diaphragme.

Côtes et péricarde sans tumeur. Marges de résection sans tumeur.

6 ganglions lymphatiques intrapulmonaires sans tumeur et 7 ganglions lymphatiques hilaires sans



Plèvre pariétale avec des plaques pleurales. Parenchyme pulmonaire avec poussière d'amiante, emphysème pulmonaire centro-acinaire et bronchiolite respiratoire.

Classification TNM (UICC, 8e édition 2017) prenant en compte B2017.15017- 20: pT3, pN0 (0/20), L0, V0, R0 locale

## Références

1. Denning DW, Cadranell J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;47:45-68.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
3. Raj R, Raparia K, Lynch DA, Brown KK. Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Diseases. *Chest* 2017;151:1131-40.
4. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1004-14.
5. American Thoracic S, European Respiratory S. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
6. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
7. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1229-42.
8. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:1204-23.
9. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, eds. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2015.
10. Deterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Summary of Proposals for Revisions of the Classification of Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification. *J Thorac Oncol* 2016;11:639-50.
11. Amin M-B, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
12. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-77.
13. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind CH, et al, eds. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Oxford, UK: Wiley; 2017.
14. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non- Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
15. Tsao MS, Kerr KM, Dacic S, Yatabe Y, Hirsch FR, eds. IASLC Atlas of PD-L1 Immunohistochemistry Testing in Lung Cancer. Aurora, CO, USA: Editorial Rx Press; 2017.
16. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-40.
17. Tsao MS, Hirsch FR, Yatabe Y, eds. IASLC Atlas of ALK and ROS1 Testing in Lung Cancer. North Fort Myers, FL: Editorial Rx Press; 2016.
18. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma: 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2017.

---

Auteurs :

S. Savic Prince, L. Bubendorf, S. Berezowska, I. Letovanec  
Oktober 2017