

PROGRESSION DES CANCERS

I. LES ÉTATS PRÉCANCÉREUX Tous les épithéliums reposent sur une membrane basale qui sépare les cellules épithéliales du tissu conjonctivo-vasculaire sous-jacent appelé chorion.

Les étapes du développement d'un carcinome avant la phase d'invasion correspondent aux étapes strictement intra-épithéliales de la carcinogenèse.

1. Les conditions précancéreuses

Sont des états cliniques associés à un risque significativement élevé de survenue de cancer.

Elles permettent de déterminer des populations à risque pour un cancer donné.

2. Les lésions précancéreuses

Sont des anomalies histopathologiques détectables avant l'apparition d'un cancer. Certaines lésions précancéreuses sont appelées dysplasies.

NB/Une condition précancéreuse est donc distincte d'une lésion précancéreuse.

2.1 Les dysplasies

Sont des troubles acquis de l'homéostasie cellulaire résultant d'anomalies génétiques. Les dysplasies ne sont décrites que dans les épithéliums (col utérin, tube digestif, voies aériennes, glande mammaire, voies urinaires...). Les cellules dysplasiques peuvent dans un délai très variable, se transformer en cellules cancéreuses par accumulation d'autres anomalies

génétiques. Remarque

Le terme de « dysplasie » a un deuxième sens. Il désigne toute lésion résultant d'une anomalie du développement d'un tissu (ex : dysplasie rénale, dysplasie fibreuse des os).

Ce deuxième sens de dysplasie n'est pas précancéreux.

2.1.1 Les causes des dysplasies :

les dysplasies sont observées : * **Au cours d'un état inflammatoire chronique** - Gastrite chronique à

helicobacter pylori ; - Endobrachyœsophage (œsophage de Barrett);

- Certaines maladies inflammatoires chroniques intestinales (rectocolite ulcéreuse et la

maladie de Crohn). * **Au cours des infections virales** : condylome à HPV

(human papillomavirus) du col utérin. * **Dans des tumeurs bénignes** : les adénomes du

côlon.

2.1.2 Caractères microscopiques des dysplasies

La dysplasie est diagnostiquée par un examen anatomopathologique (cytologique et/ou histologique) et doit être grader pour évaluer

le pronostic et guider l'attitude thérapeutique. * **Architecture tissulaire** : augmentation de la

densité cellulaire, diminution de la différenciation cellulaire, anomalies de la polarité

cellulaire, désorganisation de l'épithélium. * **Cytologie** : anisocytose, anisocaryose

, augmentation des rapports nucléo-cytoplasmiques et mitoses élevées. En règle, plus la

dysplasie est marquée, plus le risque de transformation en cancer est élevé.

Evolution des terminologies employées pour grader une dysplasie			
ACA touche 1/3 de l'épithélium	Dysplasie légère	NIE I	Dysplasie de bas grade
ACA touche 2/3 de l'épithélium	Dysplasie modérée	NIE II	Dysplasie de haut grade
ACA touche la totalité de l'épithélium	Dysplasie sévère	NIE III	Dysplasie de haut grade
<p>Le terme NIE est l'équivalent de dysplasie NIE :néoplasie intra-épithéliale ACA: anomalie cyto-architecturale</p>			

II. CARCINOME IN SITU (CIS)

1. Définition Le carcinome in situ est une prolifération de cellules épithéliales cancéreuses qui ne franchit pas la membrane basale de l'épithélium, et donc n'envahit pas le tissu conjonctif. Le carcinome in situ est aussi dit « non invasif ». À ce stade, les cellules cancéreuses ne sont pas accompagnées par un stroma tumoral et les métastases sont impossibles.

2. Localisations Les localisations des CIS sont celles des dysplasies.

3. Diagnostic Le diagnostic de carcinome in situ est histologique. En effet, il n'y a pas de masse tumorale et les modifications macroscopiques sont minimales. La distinction entre carcinome in situ et dysplasie sévère (de haut grade) est difficile et parfois impossible. En pratique, ceci n'a pas d'importance car l'attitude thérapeutique est identique qu'il s'agisse d'une dysplasie sévère ou d'un carcinome in situ.

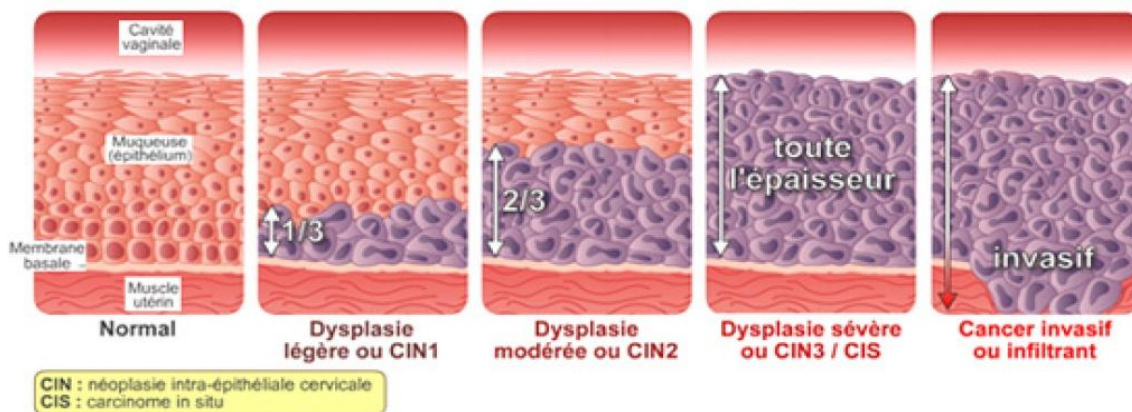
4. Évolution Le développement d'une tumeur maligne à partir d'une cellule normale s'étale généralement sur une période longue (période de latence). De multiples étapes sont nécessaires à l'apparition d'un cancer : Dysplasie → Carcinome in situ → Carcinome invasif

Le dépistage des carcinomes in situ est très important pour le pronostic, car à ce stade aucune métastase ne s'est constituée. Le traitement peut être local et curatif.

Evolution naturelle du processus carcinomateux sur un épithélium glandulaire



Evolution naturelle du processus carcinomateux sur un épithélium malpighien



III. CANCER INVASIF Le processus cancéreux est constitué de cellules cancéreuses et d'un

stroma tumoral

1. LA CELLULE CANCEREUSE La cellule cancéreuse présente trois types

d'anomalies : morphologiques, biochimiques fonctionnelles.

1.1 Anomalies morphologiques Le diagnostic des cancers repose sur des critères cytologiques et architecturaux

- 1.1.1 La Taille de la cellule** L'inégalité de taille des cellules (Anisocytose) est le signe le plus marquant. Les cellules peuvent être :
- Très volumineuses exemple (Choriocarcinome)
 - Très petites exemple (carcinome à petites cellules pulmonaire)
 - De taille moyenne.

1.1.2 Anomalies du noyau L'étude de la morphologie nucléaire est fondamentale pour le diagnostic de malignité.

- Anisocaryose (du grec aniso = différent et caryo = noyau) : inégalité de taille d'un noyau à l'autre ;
- Augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique : le plus souvent due à une augmentation de la taille du noyau ;
- Hyperchromatisme : aspect dense et sombre du noyau lié à une condensation ou à une augmentation du nombre des chromosomes (aneuploïdie = nombre anormal de

chromosomes) ;
de contours ;

- Irrégularités de forme et
- Multinucléation

(présence de multiples noyaux au sein de la cellule) ;

***Le Nucléole** : peut-être volumineux et parfois multiple.

***La membrane**

nucléaire : peut-être irrégulière, épaissie. *** La chromatine** : répartition irrégulière de la chromatine (en motte, accolée à la membrane nucléaire). ***l'index mitotique** : Augmentation de mitoses anormales. ***les inclusions intranucléaires ou intra-cytoplasmiques** : Ce sont des inclusions de nature souvent virale exemple (virus de l'hépatite B dans les carcinomes hépatiques).

1.3 Anomalie du cytoplasme (Cytosquelette) Dans la cellule normale, le cytosquelette est constitué de trois types de filaments : (microtubules, microfilaments et filaments intermédiaires).

Les plus importants sont les filaments intermédiaires de cytokeratine (présents dans les cellules épithéliales et mésothéliales) et les filaments intermédiaires de vimentine (surtout dans les cellules conjonctives = mésenchymateuses).

Dans la cellule cancéreuse, le cytosquelette est le plus souvent conservé. Il n'est pas visible en microscopie optique mais ses constituants peuvent être mis en évidence par immunohistochimie. Cette conservation est intéressante pour le pathologiste car la mise en évidence de tels ou tels types de filaments intermédiaires, permet de préciser le tissu d'origine d'une cellule cancéreuse. - Trouble de l'assemblage des microtubules et des micro-filaments traduisant le caractère mobile de la cellule cancéreuse. **1. 2 Anomalies biochimiques (métabolique)**

les cellules cancéreuses acquièrent des propriétés nouvelles. *** La sécrétion d'enzymes protéolytiques** : ayant sans doute un rôle dans l'invasion des tissus sains et permettant quelques fois le diagnostic biologique du cancer [exemple phosphatase alcaline du cancer osseux ostéolytique et l'antigène spécifique de la prostate (PSA) du cancer de la prostate]. *****

La révélation d'antigènes embryonnaires normalement réprimés (ex : Alpha - foeto-protéine dans les cancers du foie et du tissu nerveux). *** Élaboration de substances particulières** (ex: élaboration de kératine dans les cancers épidermoïdes). *** Les sécrétions exocrines et endocrines habituelles** peuvent être:

- Conservées (ce caractère permet de reconnaître la nature du cancer, ex : adénocarcinome mucosécrétant de l'estomac) ;

- Diminuées : on parle de tumeur peu différenciée;

- Nulles : on parle de tumeur indifférenciée ou anaplasique.

1.3 Anomalies fonctionnelles (physiologie de la cellule cancéreuse)- Perte de l'adhésivité des cellules entre elles.

- Perte de l'inhibition de contact : normalement le contact entre deux cellules voisines arrête

les mitoses, mais les cellules cancéreuses continuent à se multiplier.

- Agressivité des cellules cancéreuses vis à vis des cellules normales qu'elles peuvent détruire.
- Les cellules cancéreuses se multiplient indéfiniment (immortalité)
- Elles résistent au froid et à l'hypoxie, mais elles sont sensibles à la chaleur.

2. LE STROMA TUMORAL

2.1 Définition Une tumeur ne peut pas croître au-delà de 1 à 2 mm sans l'aide d'une riche vascularisation sanguine (stroma tumoral). Le stroma tumoral représente la réaction du tissu conjonctif au contact des cellules tumorales. Le stroma sert de charpente à la tumeur et assure ses apports nutritifs. Le stroma se développe de façon synchrone avec les cellules cancéreuses. Il est d'usage de réserver le terme de stroma aux tumeurs malignes et de ne pratiquement pas l'utiliser dans le cas des tumeurs bénignes. Le stroma tumoral est

2.2 Différents types de stroma

2.2.1 Le stroma tumoral commun est constitué d'un tissu conjonctif fait de cellules stromales, de matrice extra-cellulaire. Il possède surtout une vascularisation sanguine et lymphatique très développée.

2.2.2 Le stroma tumoral atrophique

Il est relativement peu abondant (grêle), la tumeur sera molle, souvent nécrosée, exemple (glioblastome).

2.2.3 Le stroma tumoral hypertrophique

Il est très abondant, riche en fibres de collagènes, la tumeur sera dure, c'est « lesquirrhe », donnant un aspect fibro-hyalin, exemple (linite gastrique équivalent de carcinome à cellules en bague à chaton).

2.2.3 Le stroma tumoral adaptatif

Etablit avec le parenchyme néoplasique des rapports identiques à ceux d'un tissu normal (cancers bien différenciés) exemple les tumeurs endocrines.

3. ASPECTS

FONDAMENTAUX DES CANCERS INVASIFS

La rupture de la membrane basale est la première étape de la transition d'un carcinome in situ (intra-épithéliale) à un carcinome invasif qui est potentiellement métastatique. La membrane basale est composée d'une variété de protéines structurales, dont le principal composant est le collagène IV.

Les cancers non épithéliaux sont d'emblée invasifs, à l'exception des mélanomes qui peuvent présenter une phase initiale intra-épidermique et des séminomes testiculaires qui font le plus souvent suite à une « néoplasie germinale intratubulaire ». Les interactions entre les cellules tumorales et la membrane basale comprennent trois étapes :- L'adhérence des cellules tumorales à la membrane basale. - La protéolyse de la matrice extra-cellulaire : la dégradation des constituants de la membrane basale et de la matrice extra-cellulaire fait intervenir des enzymes (métalloprotéases matricielles). - La migration des cellules cancéreuses fait intervenir des facteurs de mobilité produits de la dégradation de la matrice extra-

cellulaire. **4. CONSEQUENCES LOCO-REGIONALES**

4.1 Carcinome micro-invasif Les cellules carcinomateuses érodent la membrane basale et envahissent la partie superficielle du chorion sous-jacent. À ce stade, le carcinome est appelé « micro-invasif ». Ces cancers micro-invasifs (superficiels) ont généralement un meilleur pronostic. C'est lors de la phase d'invasion que s'élabore le stroma tumoral et à ce moment les cellules cancéreuses peuvent disséminer à distance pour former des métastases. L'invasion est un signe de malignité important, qui a plus de valeur que la morphologie « atypies cytonucléaires » pour faire le diagnostic anatomopathologique de cancer.

4.2 Invasion (infiltration) locale La tumeur s'étend progressivement dans l'organe où elle est née et envahit ses différents constituants de proche en proche. **Exemple:**

- Dans un organe creux comme par exemple le tube digestif, la tumeur envahit successivement les différentes couches de la paroi : la muqueuse, sous-muqueuse, la musculuse puis la séreuse. - Dans la peau, la tumeur envahit l'épiderme, le derme puis l'hypoderme. - Dans un organe plein (sein, rein et foie, etc...), la tumeur forme une masse arrondie, unique. Les tissus normaux sont ainsi progressivement détruits et remplacés par la prolifération tumorale. La propagation d'un cancer invasif se fait à partir des espaces péri-nerveux et des structures vasculaires (lymphatiques, artérielles et veineuses). Les cellules cancéreuses peuvent se disperser de façon isolée dans le tissu conjonctif, loin de la masse tumorale principale et être à l'origine des récidives locales, ce qui justifie les exérèses larges de certaines tumeurs malignes.

4.3 Invasion régionale Par contiguïté, la tumeur va ensuite envahir les organes voisins et les structures adjacentes ; c'est l'extension régionale.

Exemple :- Envahissement de la paroi abdominale par un cancer du côlon.

IV. PHASE GENERALE DU CANCER : METASTASE

1. Caractères généraux Le terme métastase (du grec signifiant 'changement de place'). Elle est spécifique des tumeurs malignes.

Les métastases sont des tumeurs secondaires situées à distance de la tumeur initiale primitive. La métastase caractérise la dernière étape du processus cancéreux. Une très faible proportion des cellules tumorales circulantes est capable de former une métastase. Ces cellules tumorales quittent la tumeur primitive et échappent au système de défense de l'organisme et par la suite fonde une nouvelle tumeur. Le moment d'apparition des métastases est variable :

- Elles peuvent être révélatrices d'une tumeur primitive méconnue (ex : métastase cérébrale symptomatique d'un mélanome cutané non diagnostiqué) ; - Elles peuvent être synchrones (au même temps) à la

tumeur primitive;- Elles peuvent être métachrones: survenir au cours de l'évolution d'un cancer traité parfois très tardivement (plus de 10 ans, notamment pour certains cancers du rein ou du sein).

2. Morphologie des métastases
2.1 Aspect macroscopique des métastases Les métastases les plus fréquentes sont hépatiques, pulmonaires et osseuses. Aspect : le plus souvent, des nodules tumoraux multiples, blanchâtres, à centre nécrosé entraînant une augmentation du volume de l'organe. **2.2 Aspect microscopique des métastases:** La morphologie de la métastase peut être :

- Identique à la tumeur primitive ;
 - Moins différenciée à la tumeur primitive ;
 - Plus différenciée à la tumeur primitive (rare, surtout après radiothérapie).
- L'immunohistochimie est utile, pour préciser la nature des cellules tumorales métastatiques.

3. Voies de dissémination La migration de cellules tumorales à distance du foyer primitif peut se faire par plusieurs voies. **3. 1 Extension lymphatique**

(ganglionnaire) C'est la voie la plus fréquente de dissémination **des carcinomes** (sont des cancers lymphophiles), mais peut se rencontrer également au cours des mélanomes et des sarcomes. Dans le système lymphatique, les cellules tumorales sont transportées aux sinus sous-capsulaires des ganglions de drainage, où elles peuvent soit: -S'arrêter et grandir; - Succomber aux défenses de l'hôte; - Quitter le ganglion via les vaisseaux lymphatiques efférents. – Les cellules tumorales peuvent migrer d'un ganglion à l'autre et rejoindre la circulation sanguine.

Exemple : *Métastases des ganglions axillaires en cas de carcinome du sein.* Métastases ganglionnaires sus claviculaires des cancers digestifs (ganglion de Troisier). -Le nombre de ganglions infiltrés est un facteur pronostique clé dans beaucoup de cancers. -Le premier relais ganglionnaire du drainage lymphatique est appelé ganglion sentinelle. -La dissémination abondante et diffuse de cellules malignes dans les capillaires lymphatiques d'un organe est appelé **lymphangite carcinomateuse**, rencontré, le plus souvent au niveau du poumon. **3. 2 Extension hématogène (sanguine)** Les cellules cancéreuses pénètrent les petits vaisseaux sanguins par effraction de la paroi vasculaire sanguine, et passent par la circulation vers les organes qui filtrent le plus gros volume de sang. La diffusion par voie sanguine est commune aux sarcomes, aux carcinomes et aux mélanomes. On distingue schématiquement 3 types de migration. **3.2.1 Type cave** Les cellules drainées par le système cave supérieur (sein) ou inférieur (rein, utérus, veines sus-hépatiques) atteignent en priorité le poumon (**métastase pulmonaire**), puis tout l'organisme. **3.2.2 Type porte** Les cellules issues d'un cancer digestif

et pancréatique sont drainées par le système porte vers le foie (**des métastases hépatiques**).**3.2.3 Type pulmonaire** Les cellules circulantes à partir d'un cancer broncho-pulmonaire sont déversées dans les veines pulmonaires, puis le cœur gauche et la grande circulation, donnant **des métastases ubiquitaires** (os, foie, encéphale, reins, etc.).**3.3 Autres voies de dissémination:** Essaimage direct par **3.3.1 Une cavité naturelle** Il se produit lorsqu'une tumeur maligne s'étend jusqu'aux cavités comme les cavités pleurale, péritonéale, les espaces méningés, les voies urinaires, les canaux biliaires ou une cavité articulaire. Exemples : - Extension péritonéale d'un adénocarcinome colique, - Extension ovarienne d'un adénocarcinome gastrique (tumeur de Krükenberg). **3.3.2 La voie nerveuse** dans les cancers des voies biliaires et de la prostate.

4. Localisations

Localisation préférentielle des métastases en fonction des tumeurs primitives	
Tumeur primitive	Fréquence métastatique
Cancer broncho-pulmonaire	Foie, encéphale, os, surrénales, peau
Cancer du sein	Os, poumon, plèvre, foie, péritoine
Colon, estomac	Foie, péritoine
Prostate	Os
Thyroïde	Os, poumons
Rein	Os, poumons

V. STADE D'EXTENSION : CLASSIFICATION pTNM Le stade (ou degré d'extension) des cancers se fonde sur le système de classification TNM est actuellement le plus communément utilisé dans le monde. La classification pTNM évalue le pronostic des cancers.

p : Pathologiste-T (tumor ou tumeur)

La taille de la tumeur primitive et/ou son extension pariétale ou aux organes de voisinage ; **-N (node ou ganglions)**

La dissémination métastatique aux ganglions lymphatiques régionaux;

-M (metastasis ou métastase)

La présence ou l'absence de métastases à distance. Chacune de ces trois lettres TNM est suivie d'un chiffre variant de 0 (absent) à 4 au maximum, ou d'un X en cas d'impossibilité d'évaluation. Ces chiffres peuvent être suivis d'une lettre (a,b,c) qui apporte une précision

supplémentaire. La classification TNM est précédée de la lettre c (cTNM) si l'évaluation est clinique (radiologique) ou de la lettre p (pTNM) si elle est faite par un pathologiste.

NB/ La pTNM est la plus puissante et la plus fiable **Exemple :**

- Un adénocarcinome colique stade pT3N1bMX, signifie que le pathologiste a détecté une infiltration tumorale étendue jusqu'à la sous séreuse (T3) et de métastase de 2 ou 3 ganglions (N1b), mais ignore s'il existe des métastases à distance (MX). - La classification pTNM permet ensuite de déterminer le stade (ex : adénocarcinome colique T3N0M0 = stade IIA, T3N1aM0 = stade IIIB, T3 N2M1 = stade IV).

