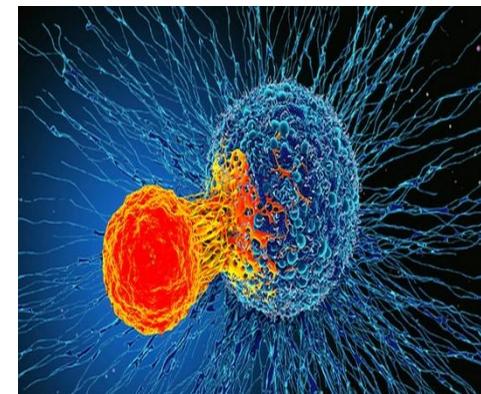


PROGRESSION DU CANCER

Cours présenté par DR. BENBOUZA.R
assistant anapath

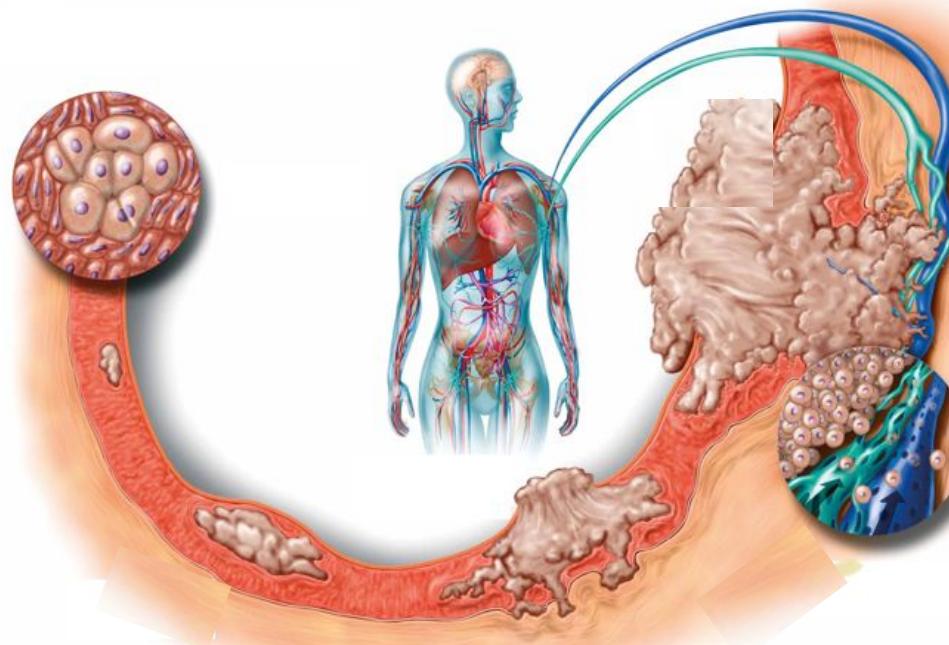


OBJECTIFS :

- Connaître et savoir décrire à l'aide d'exemples les principales phases de l'histoire naturelle du cancer :
 - ✓ phase précancéreuse (prédispositions, dysplasie),
 - ✓ phase locale (micro-invasion, extensions loco-régionales),
 - ✓ phase générale (métastatique).

INTRODUCTION

- Le développement du cancer passe par différents stades; identifiables sur le plan morphologique, mais également sur le plan génétique ou moléculaire.
- Dépister les états précancéreux et reconnaître un cancer à un stade très précoce permet de proposer aux patients des traitements conservateurs et efficaces.



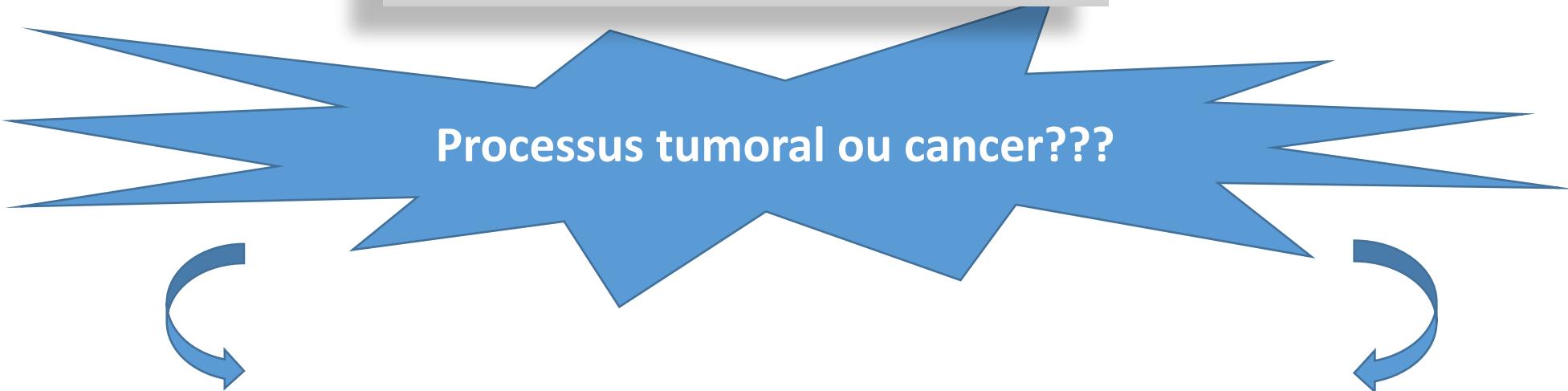
Un stade initial

L'Histoire naturelle des cancers comprend :

Un stade de généralisation = survenue de métastases

Un stade d'invasion locale

Rappels :

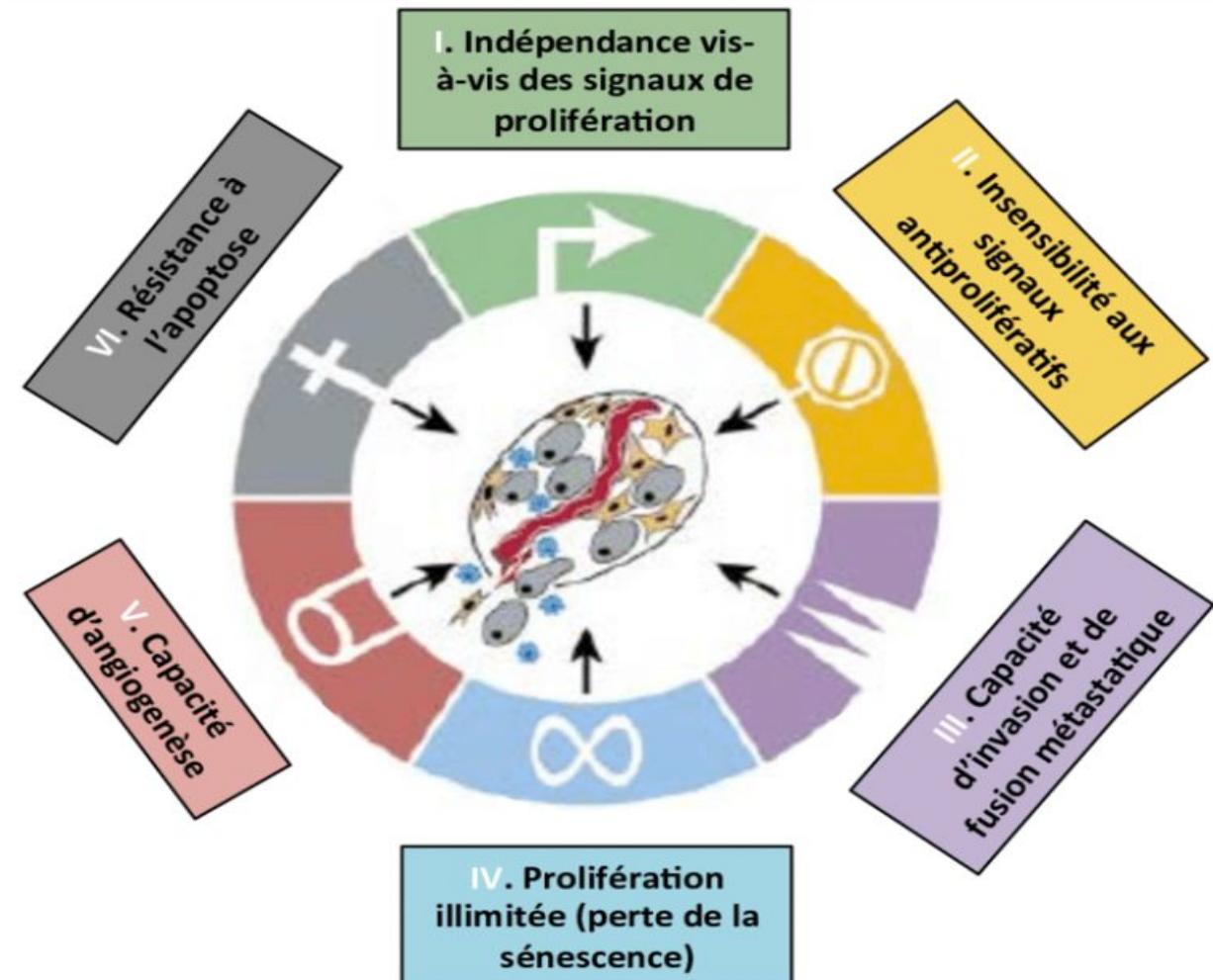


est la prolifération d'un clone de cellules Qui est le point de départ de la création d'un néo tissu anormal, par sa structure, son volume et son mode de développement et de croissance => donc se sont les mécanismes de division cellulaire sont perturbés..

prolifération cellulaire anormale, excessive, anarchique, autonome et illimitée échappant aux lois d'homeostasie, et le plus souvent monoclonale avec une capacité d'envahissement des tissus voisins et formation de métastase.

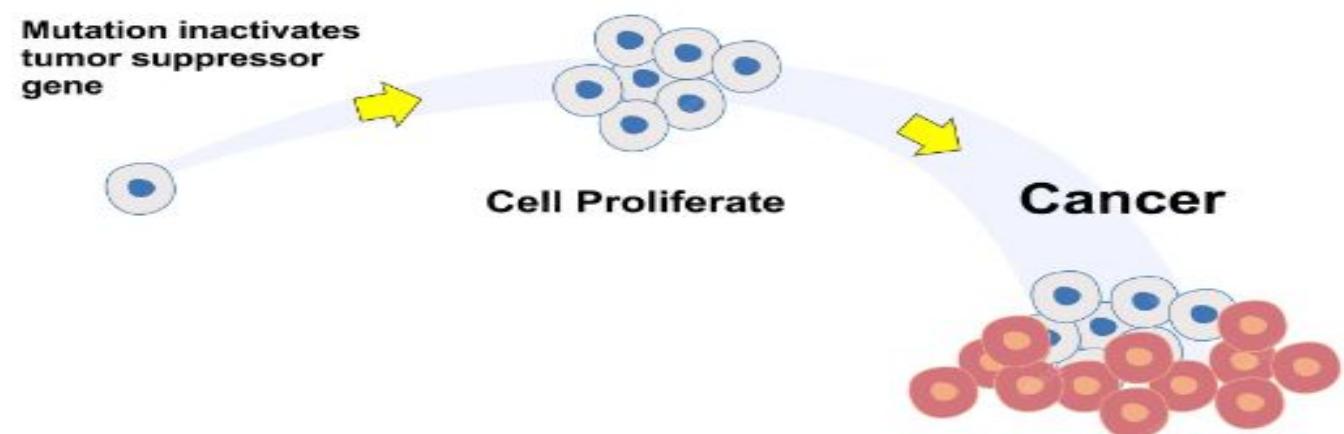
La Cellule cancéreuse ???

- Cellule anormale
- Avec des caractéristiques particulières

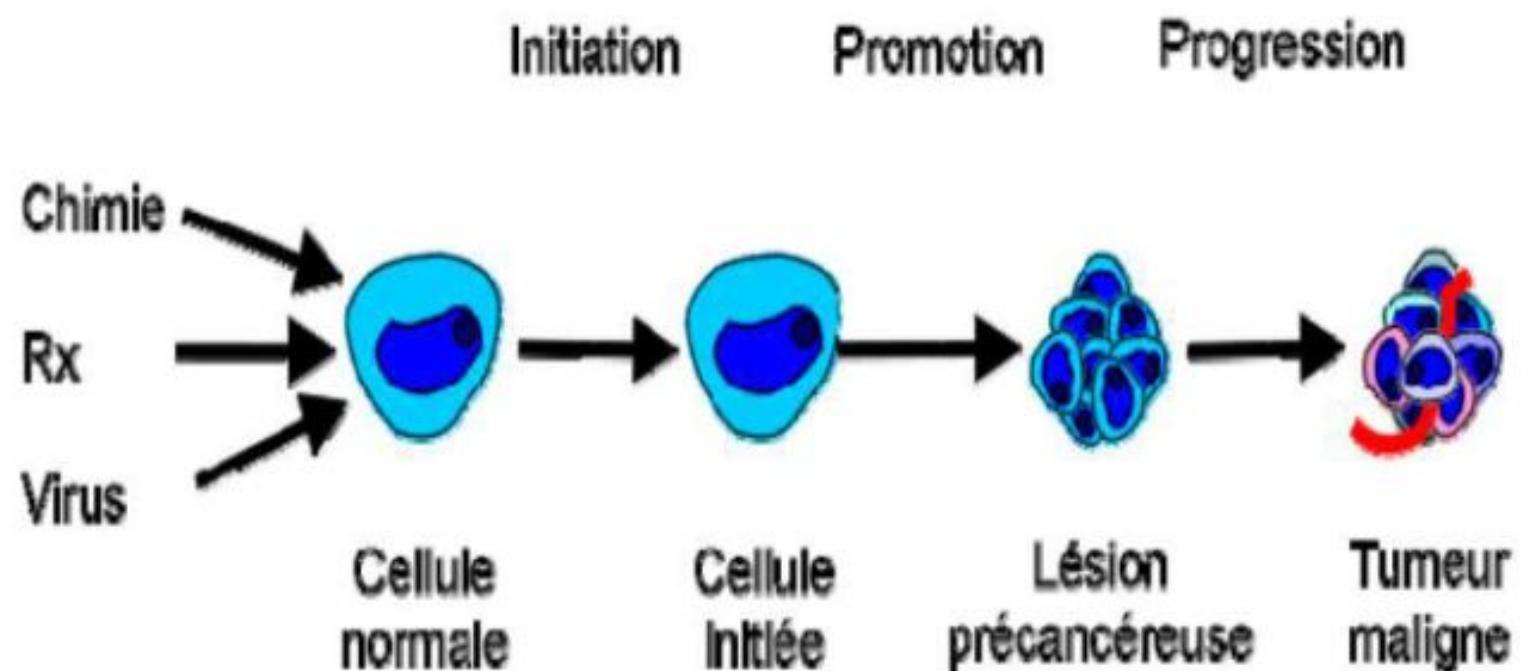


Carcinogenèse ???

- **Carcinogenèse**= un processus complexe qui aboutit à la transformation d'une cellule normale en une cellule maligne.
- C'est un long processus d'événements génétiques aléatoires au cours desquels des cellules accumulent des anomalies génétiques lui conférant un avantage sélectif permettant sa prolifération au dépends des autres cellules



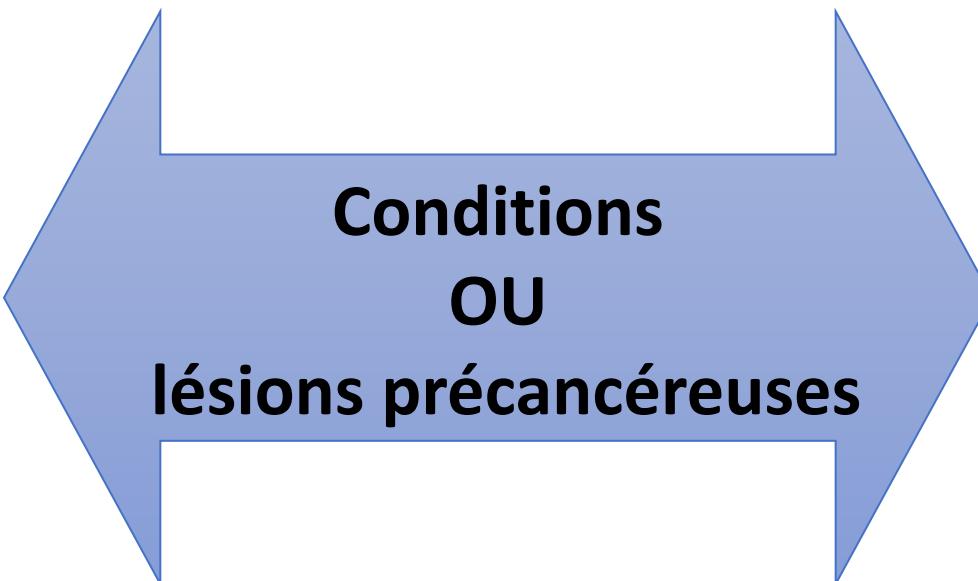
- Elle se fait en 3 étapes sur plusieurs années : initiation, promotion et progression.



I) ÉTATS PRECANCEREUX ET PHASE INITIALE DU CANCER

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.
- Exp : PAF



Les lésions précancéreuses

- sont des anomalies histopathologiques détectables avant l'apparition d'un cancer.

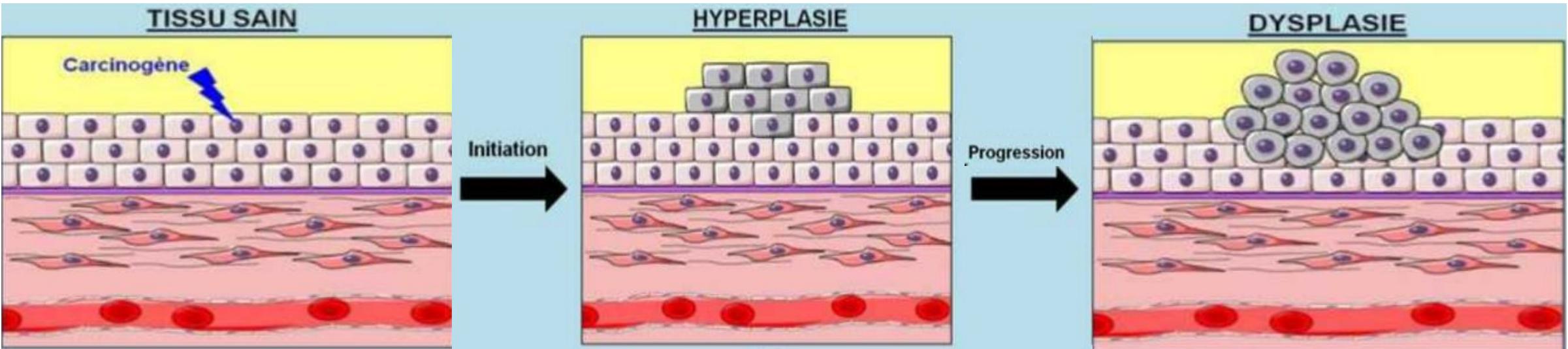
Stade infra clinique

Le processus cancéreux débute par :

- ✓ Une lésion génétique d'une ou plusieurs cellules .
- ✓ Une expansion clonale d'une cellule lésée.
- ✓ Puis apparaissent les premières lésions reconnaissables à l'examen microscopique= phase préclinique
- ✓ forment un ensemble lésionnel complexe généralement appelé **dysplasie**

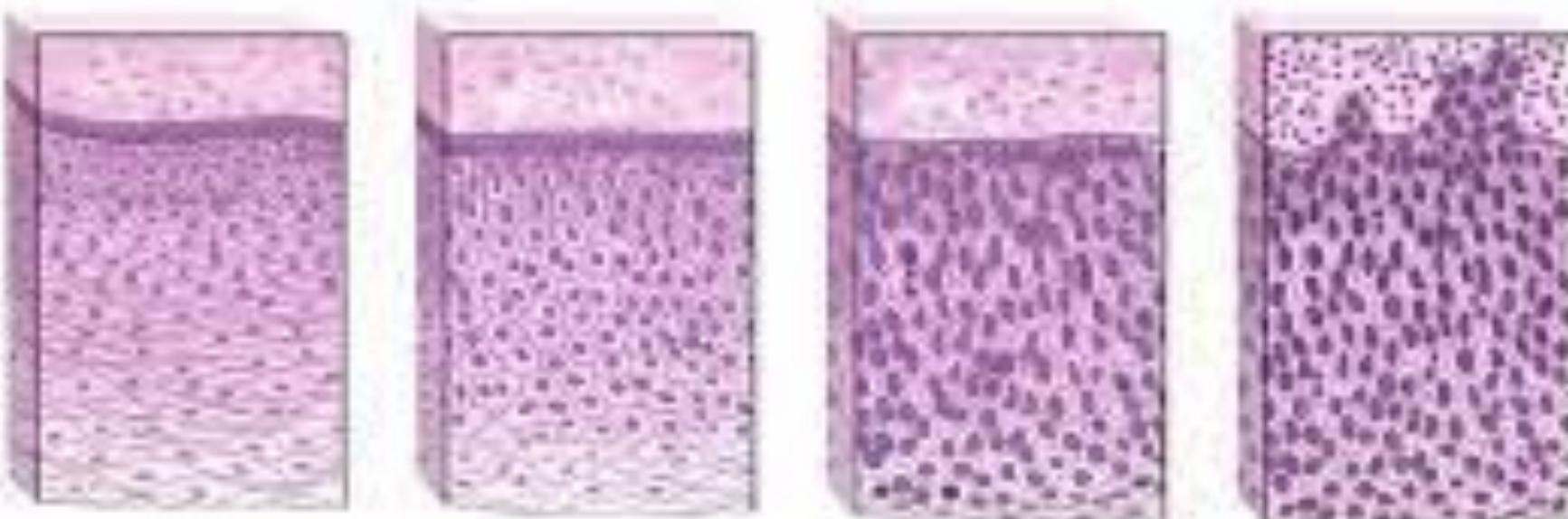
DYSPLASIE

- sont des troubles acquis de l'homéostasie cellulaire résultant d'anomalies génétiques qui altèrent le contrôle de la prolifération et la maturation cellulaire
- N'est décrite que dans les épithéliums et elle est strictement intra épithéliale
- **Se caractérise par des anomalies de :**
 - nombre des cellules : hyperplasie ,**
 - la différenciation : dédifférenciation, différenciation anormale .**
 - cyto-nucléaires .**
 - Une activité mitotique souvent augmentée .**
 - Des figures d'apoptose .**
 - Et, dans les formes les plus avancées, désorganisation architecturale.**

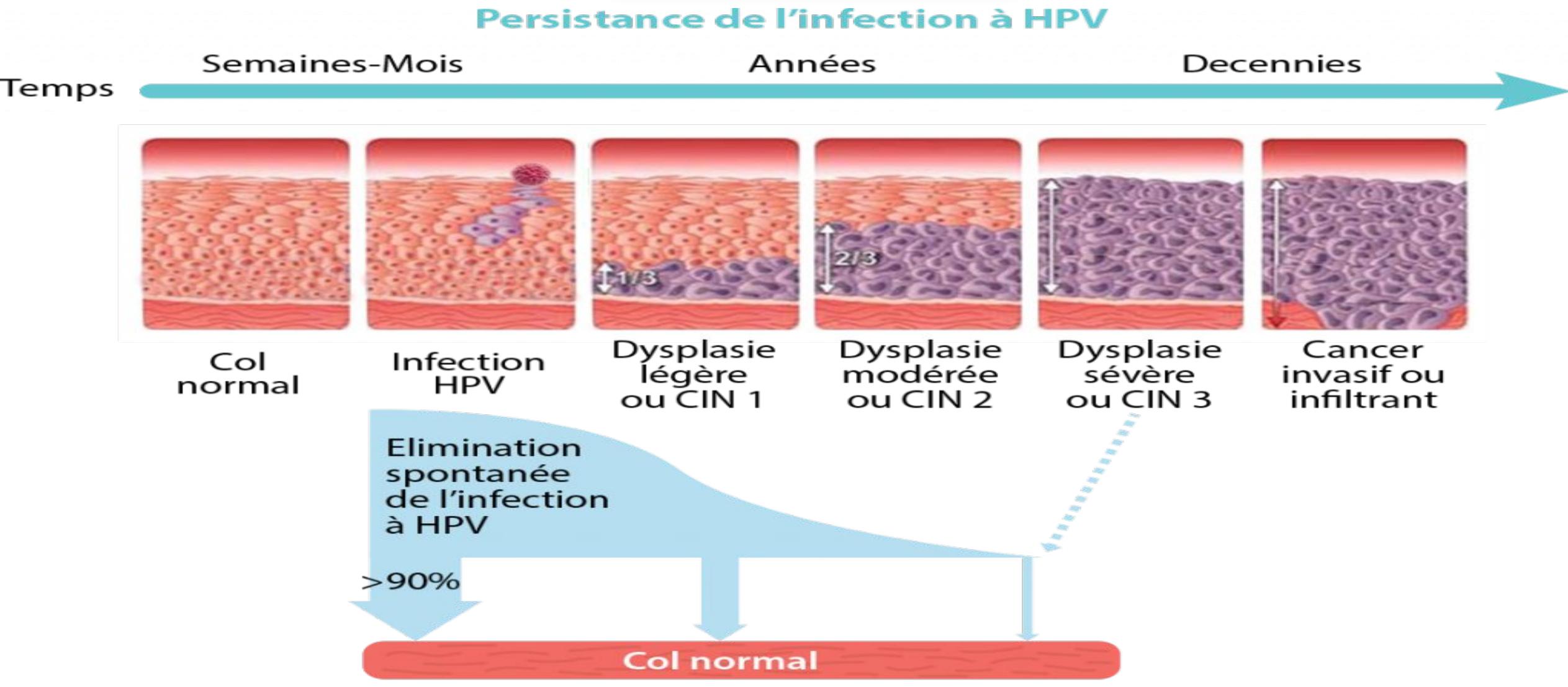


Normal Cells May Become Cancer Cells

Normal → Hyperplasia → Dysplasia → Cancer



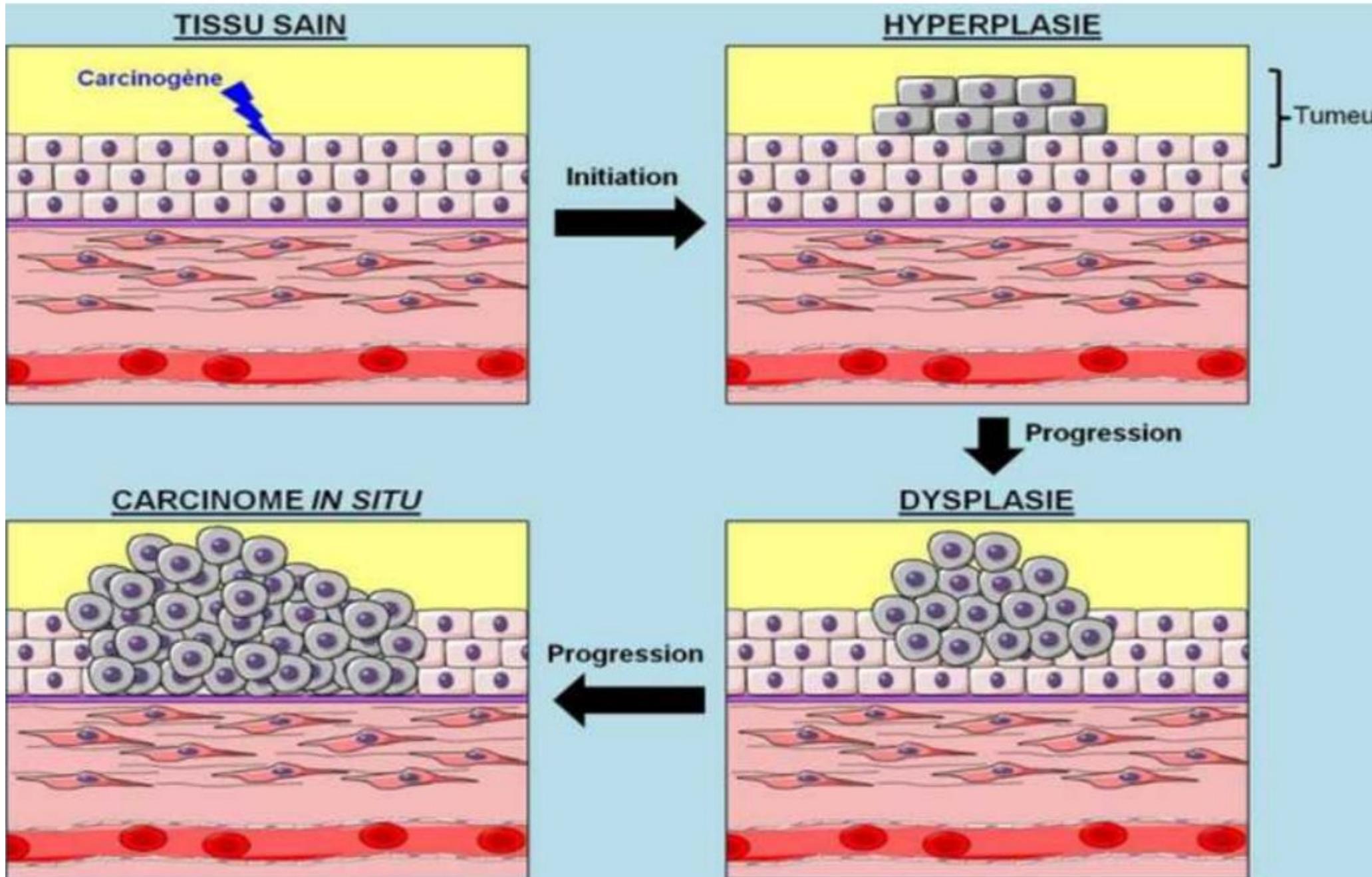
EXP:CANCER DU COL

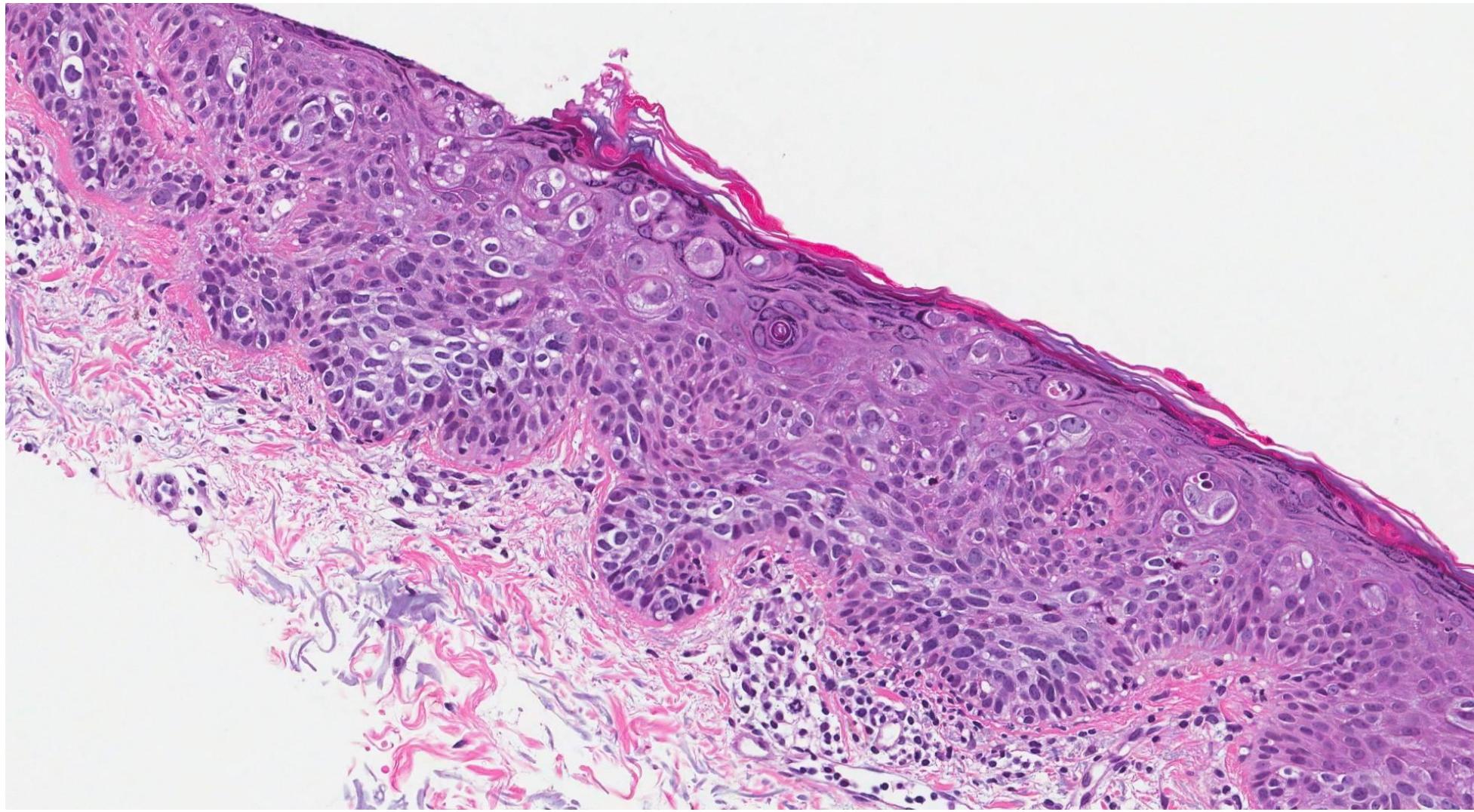


Carcinome in situ



- Par accumulation d'autre anomalie génétique les cellules dysplasiques peuvent, inconstamment et dans un délai très variable, se transformer en cellules cancéreuses => prolifération => **carcinome in situ**
- Comme la dysplasie épithéliale, le carcinome in situ est limité à l'épithélium et ne franchit pas la membrane basale.
- Un carcinome in situ risque de se transformer en carcinome invasif, mais ne donne pas lui-même de métastase
- La distinction entre carcinome in situ et dysplasie sévère ou de haut grade est difficile et parfois impossible

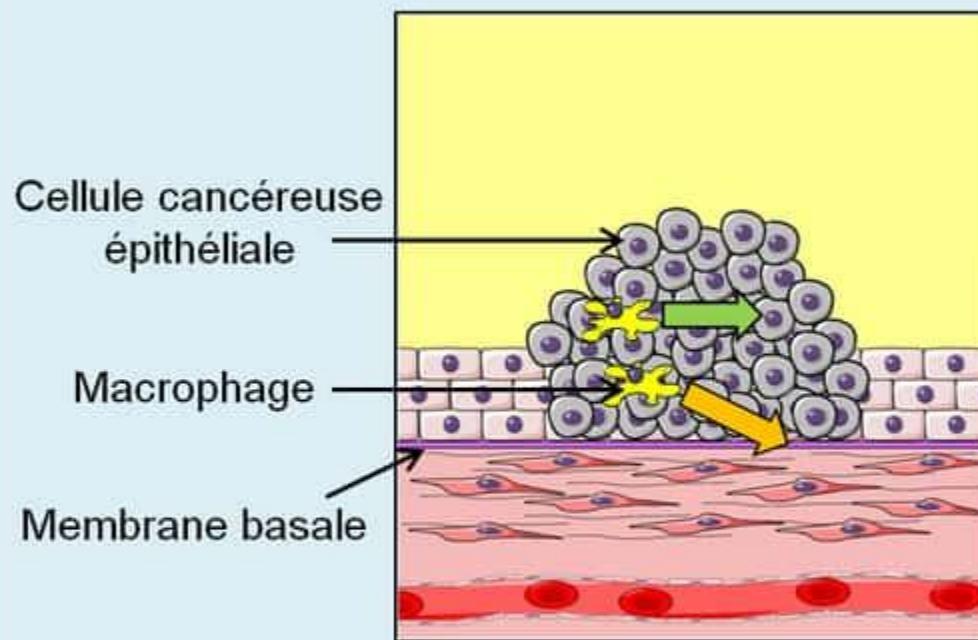




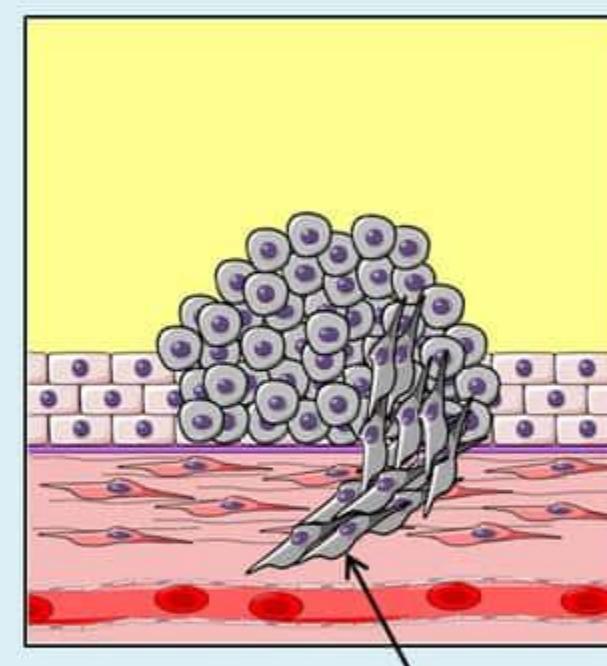
II) STADE D'INVASION LOCALE

- L'invasion des structures normales d'un tissu est une caractéristique des cellules cancéreuses.
- Au niveau des épithéliums, la première étape est le franchissement de la membrane basale par un processus actif et complexe
- Puis, les cellules cancéreuses envahissent les structures de proche en proche. Ceci définit l'extension par contiguïté « de proche en proche ».
- Deux mécanismes sont en jeu :
 1. La mobilité des cellules cancéreuses qui se dispersent dans le tissu de façon plus ou moins centrifuge en s'insinuant entre les structures préexistantes,
 2. La destruction des structures préexistantes par des protéases d'origine tumorale.

Carcinome in situ



Carcinome invasif

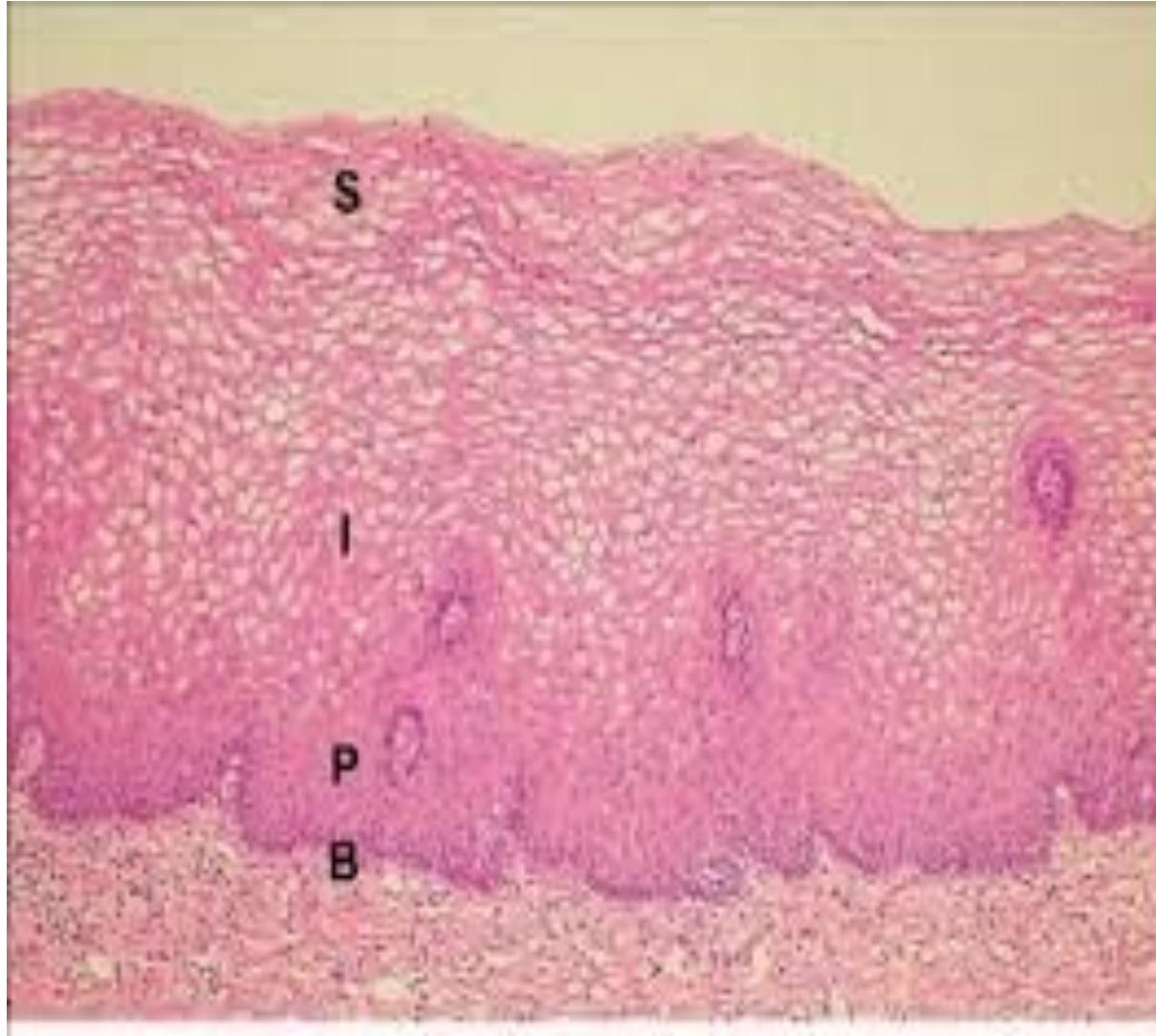


→ TGF β = EMT

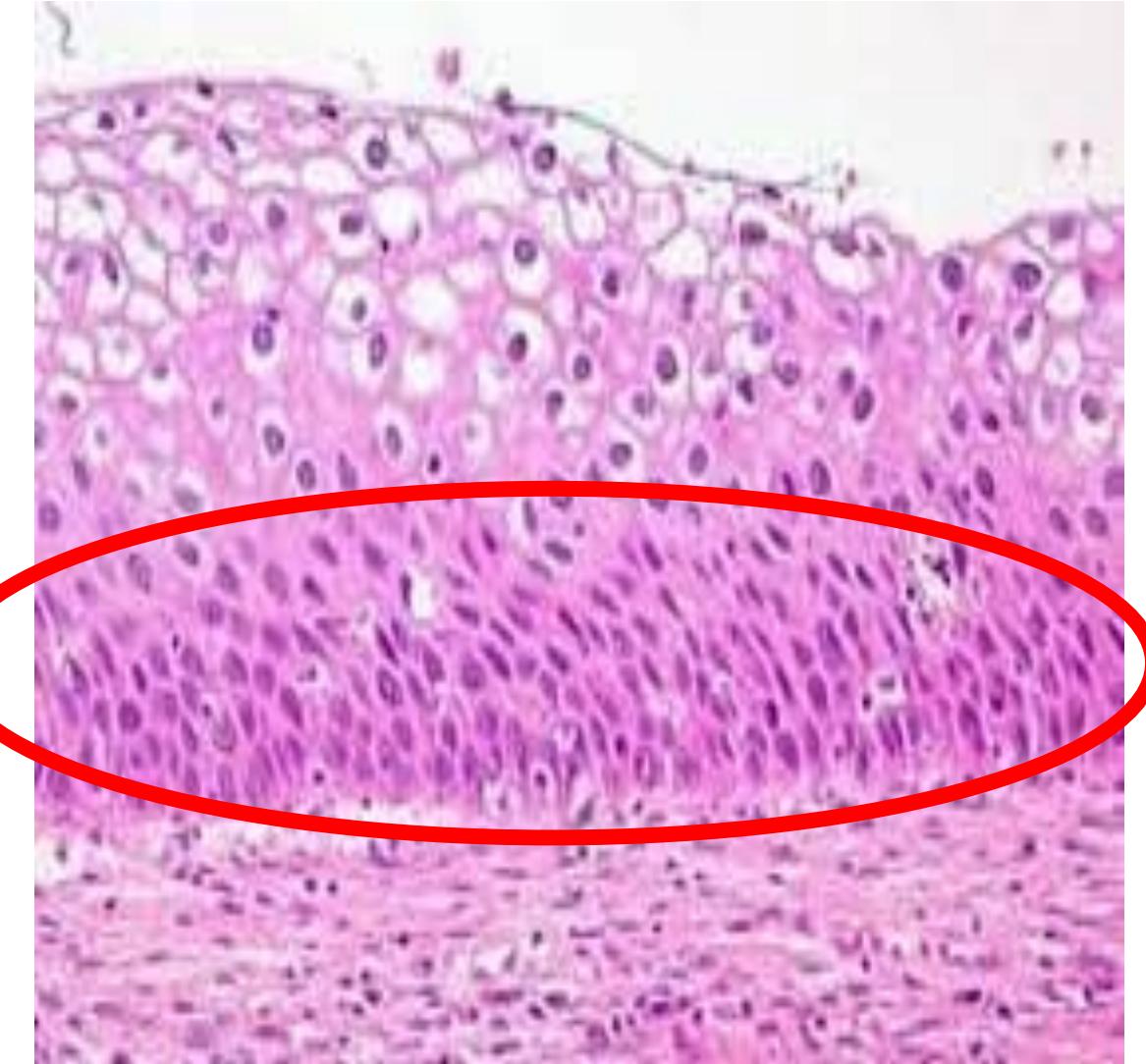
→ MMP = Dégradation membrane basale

NB:

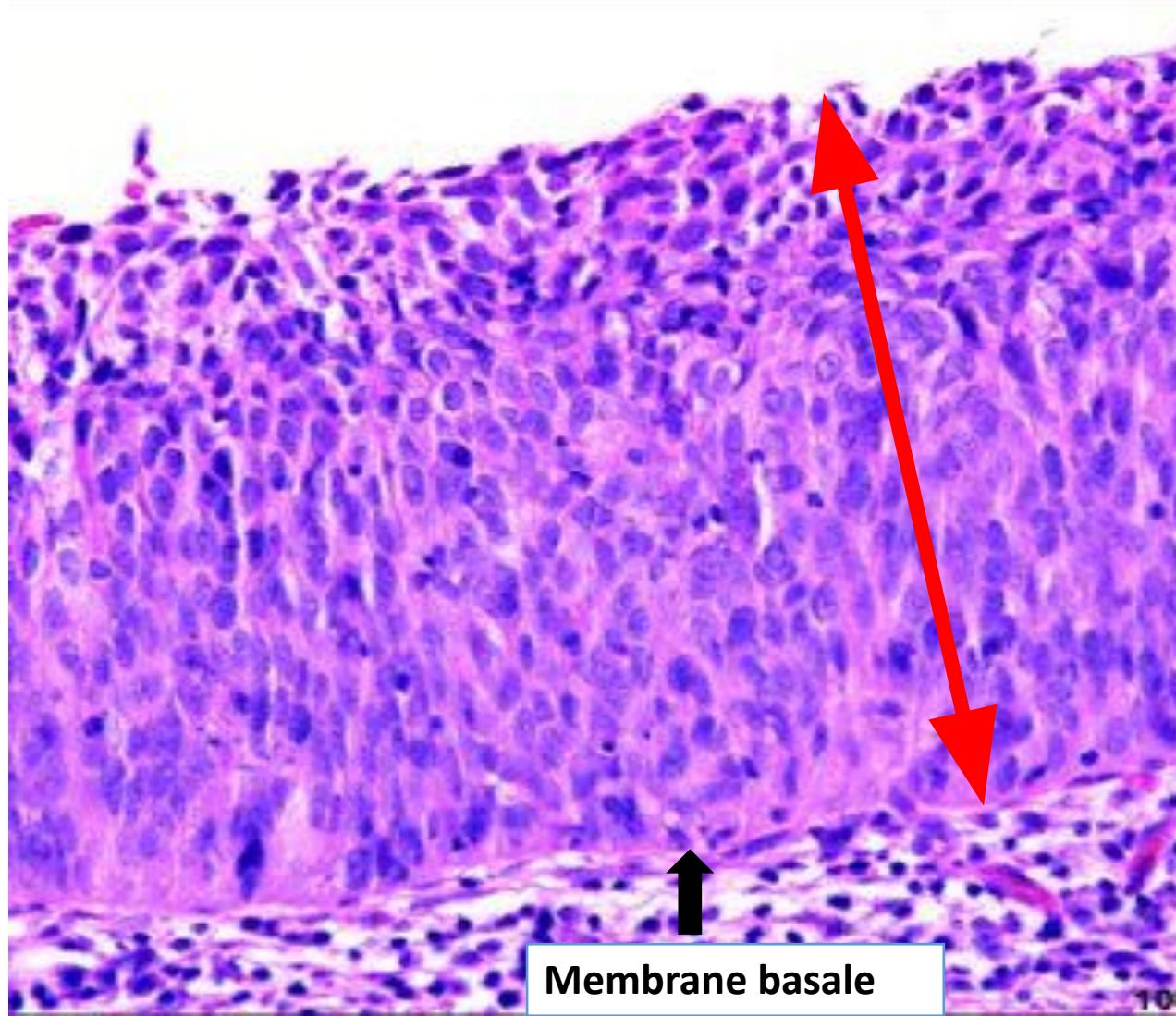
- dès que la masse tumorale dépasse 1 à 2 mm de diamètre: les cellules cancéreuses forment un stroma environnant (notamment l'angiogenèse+++) qui est nécessaire à la croissance de la tumeur
- Les cancers non épithéliaux sont d'emblée invasifs



EPITHELIUM MALPIGHien NORMAL DU COL



DYSPLASIE DE BAS GRADE/CELLULES ATYPIQUES AU
1/3 INFERIEUR DE L'EPITHELIUM DU COL



DYSPLASIE SEVERE /CARCINOME IN SITU
CELLULES ATYPIQUES QUI OCCUPENT TOUT
L'EPITHELIUM DE SURFACE SANS DEPASSER LA
MEMBRANE BASALE

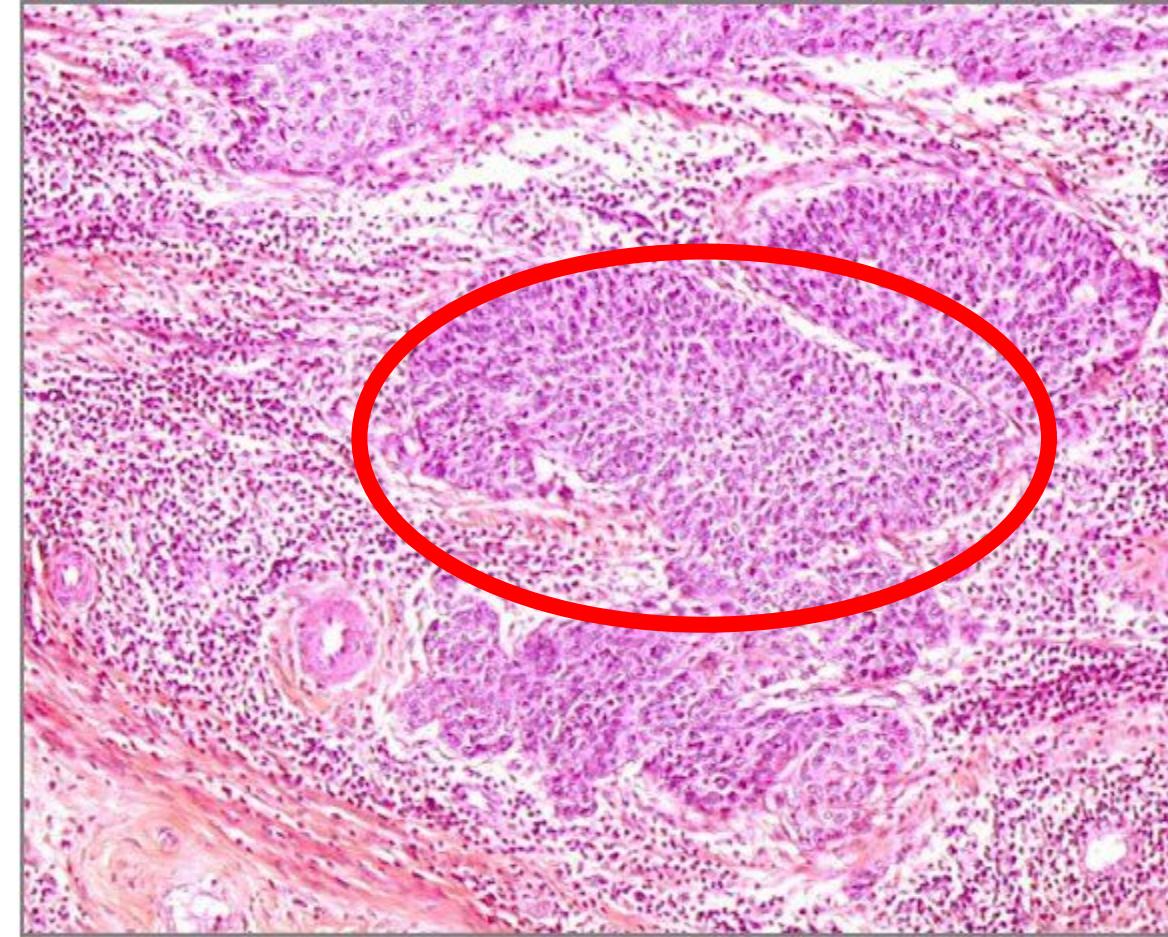
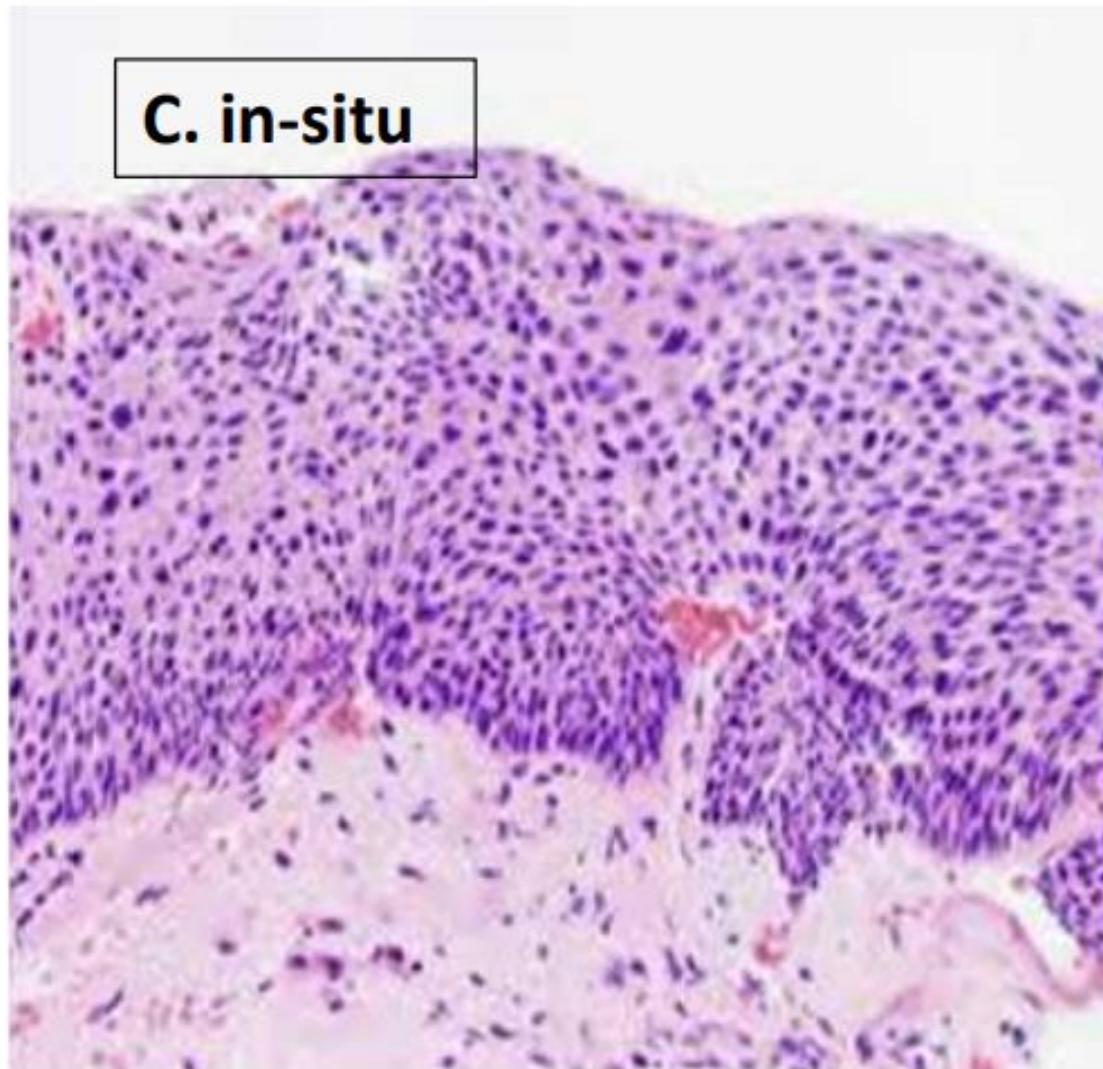
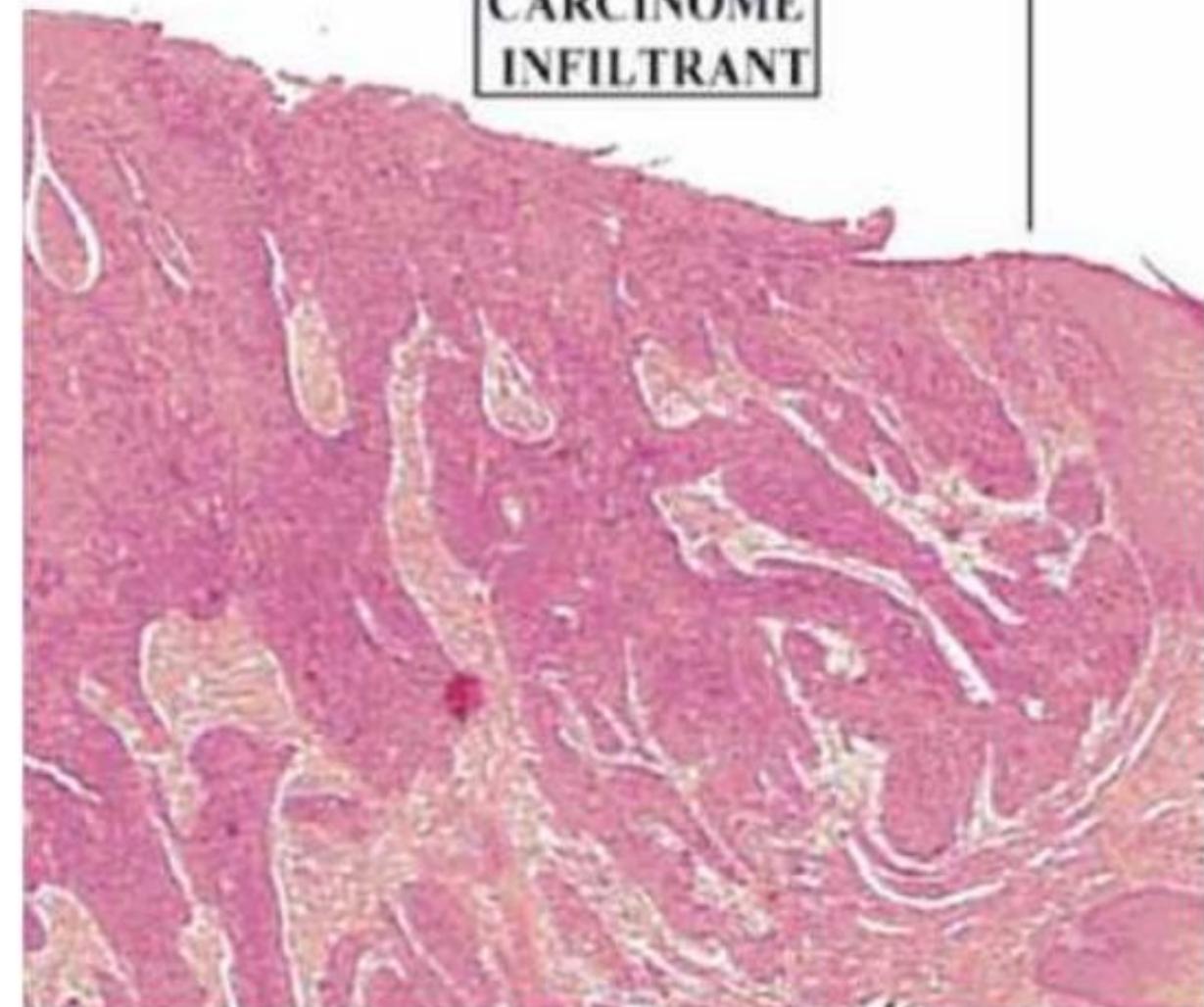


FIGURE 3.8: Histologie – Carcinome cellulaire épidermoïde invasif non-kératinisant ($\times 10$).

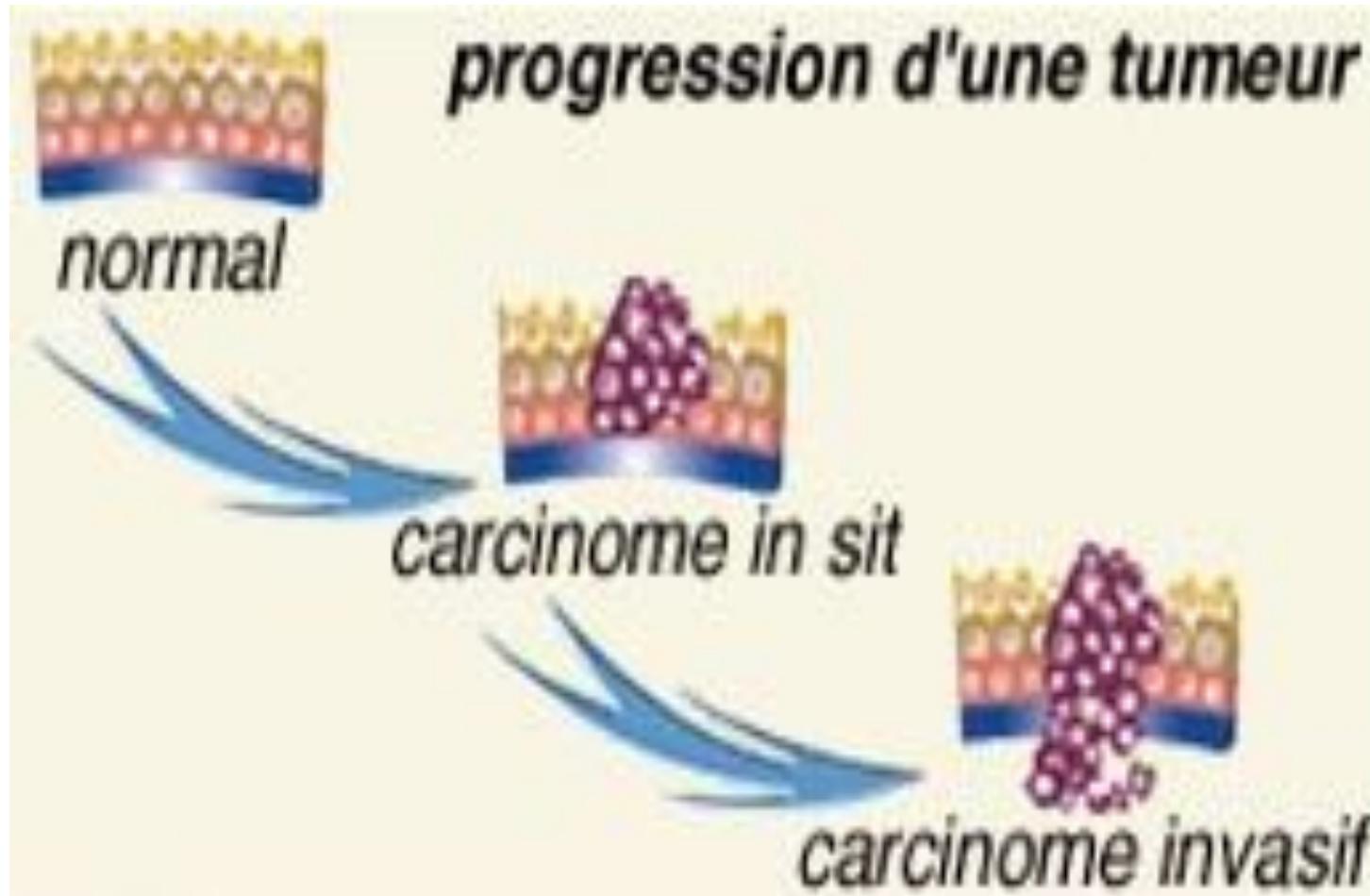
C. in-situ



**CARCINOME
INFILTRANT**



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

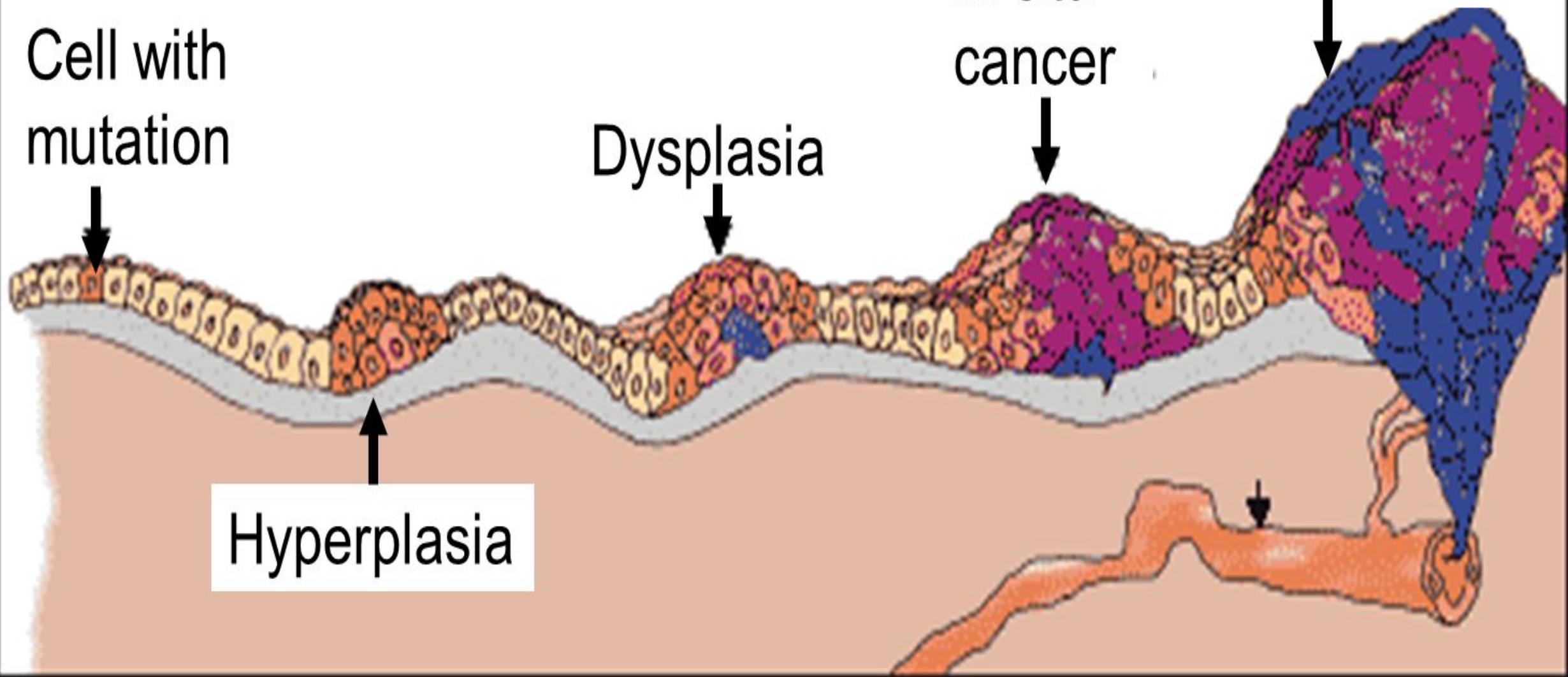


Cell with mutation

Dysplasia

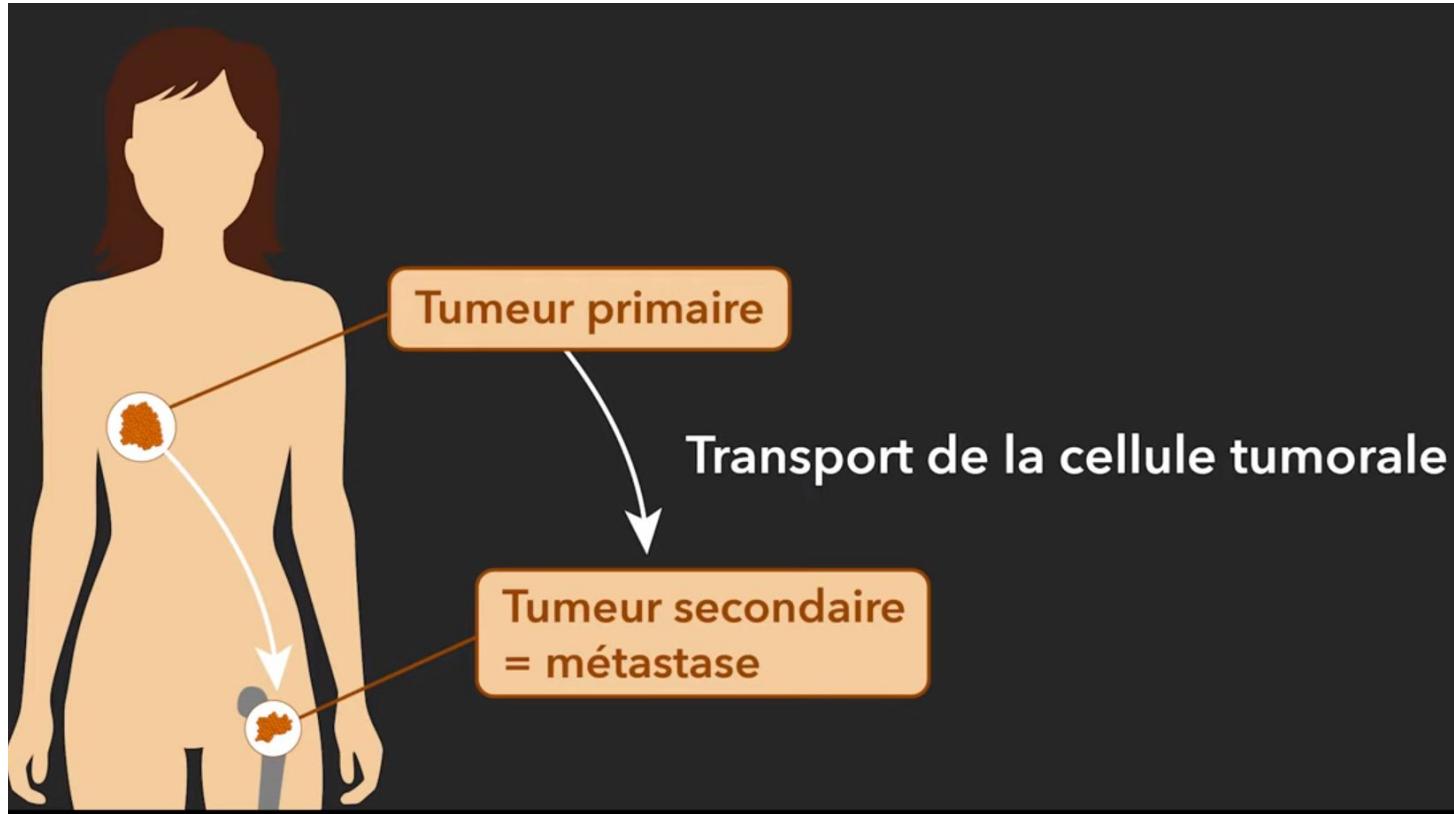
In situ
cancer

Invasive
cancer



III) STADE DE DISSIMINATION METASTATIQUE

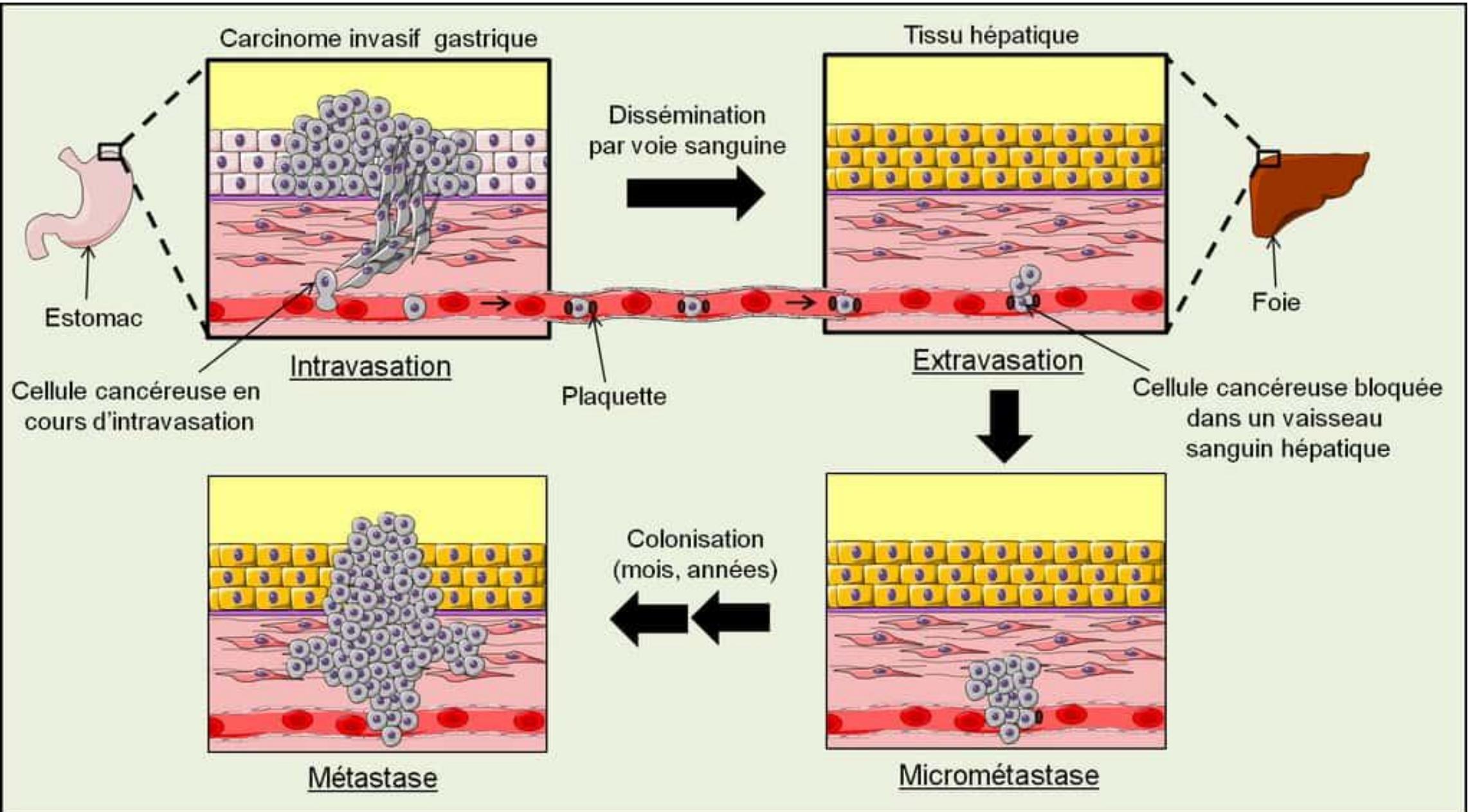
- Les métastases sont des foyers secondaires situés à distance d'un foyer primitif.
 - dont la croissance est **autonome**, indépendante de celle de la tumeur primitive.
- ⇒ donc La survenue de métastases est liée à la circulation de cellules cancéreuses qui s'implantent à distance dans un autre organe, puis elles se multiplient pour former une deuxième tumeur indépendante de la première.



Le moment d'apparition des métastases :

Les métastases peuvent être

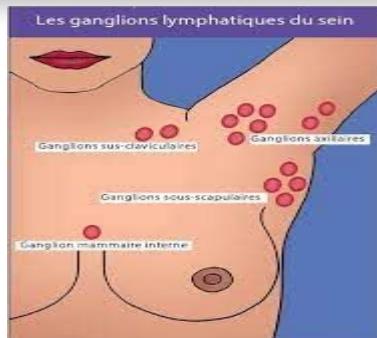
1. **révélatrices** d'une tumeur primitive jusque-là asymptomatique et donc méconnue
(ex : métastase cérébrale symptomatique d'un mélanome cutané non diagnostiqué) ;
2. **contemporaines** à la tumeur primitive et sont découvertes,
EXP: lors du bilan d'extension, ou elles entraînent des symptômes cliniques
3. **au cours de l'évolution** d'un cancer traité parfois très tardivement alors que la tumeur primitive est éradiquée par la thérapeutique
EXP : localisation hépatique après de 10 ans de traitement d'un cancer du sein).



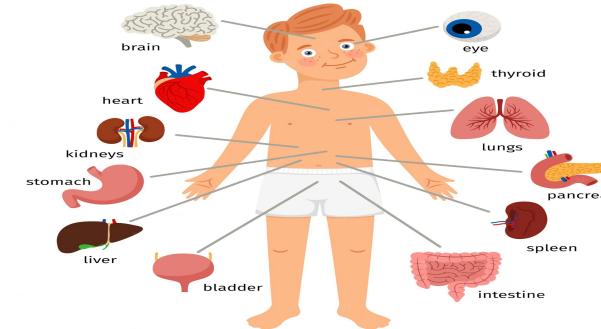
METASTASES

2 TYPES

**les métastases
ganglionnaires
lymphatiques régionales
(ganglions régionaux)**



**les métastases à distance
viscérales ou ganglionnaires
lymphatiques (ganglions
lymphatiques qui se situent à
distance de l'organe).**



**Trois voies de métastases
sont décrites :**

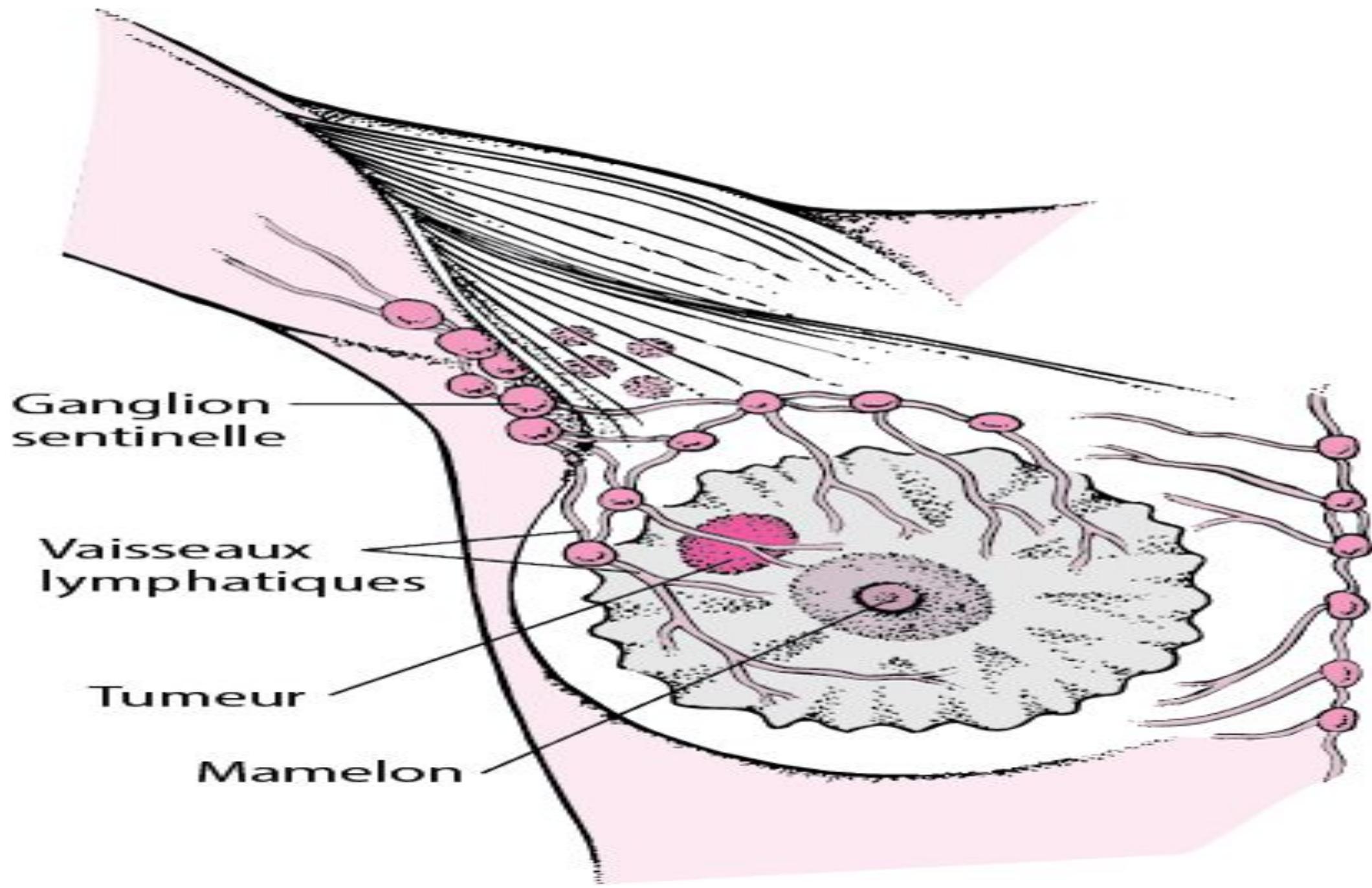
**la voie
lymphatique**

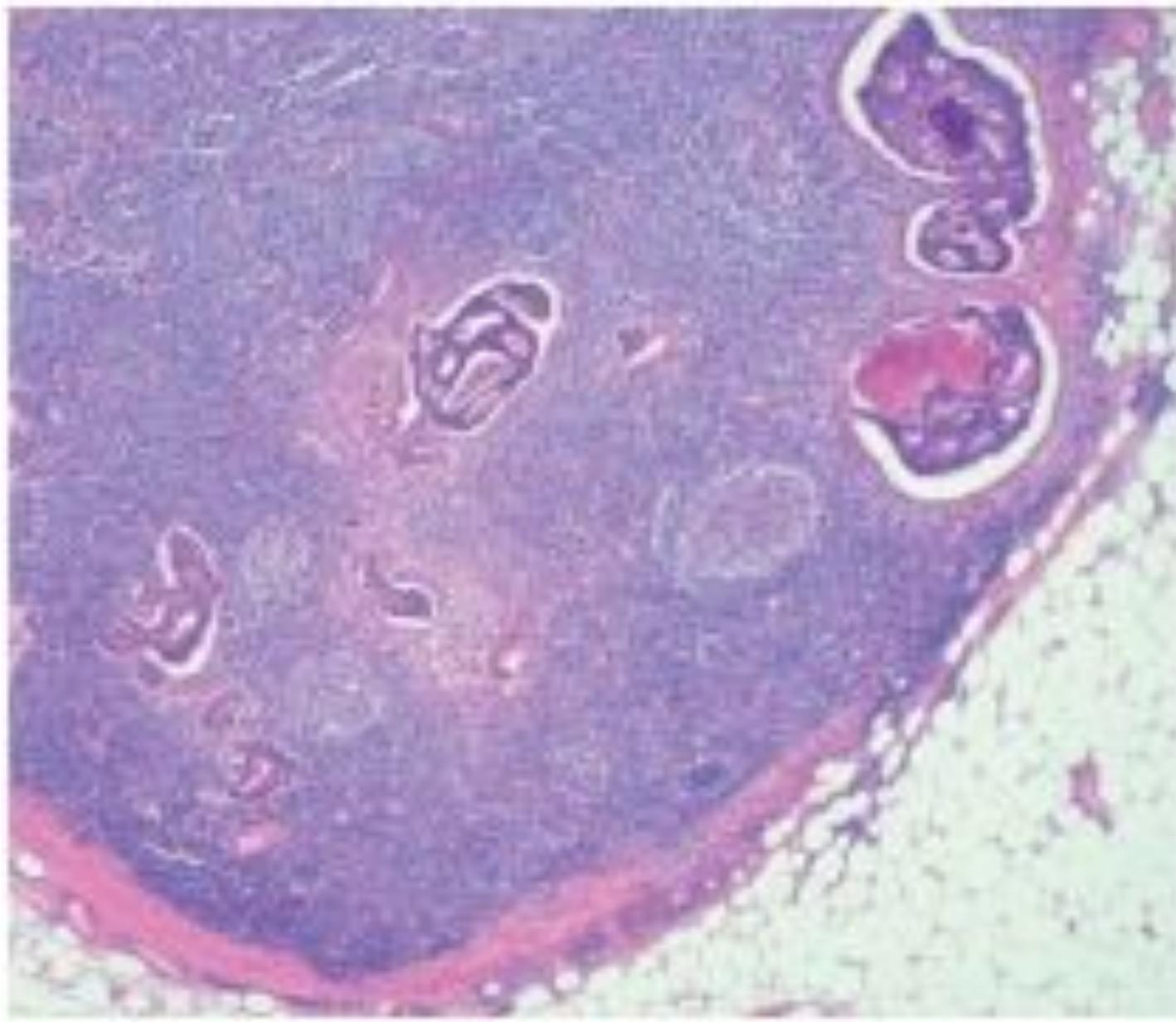
la voie sanguine

**la voie cavitaire
(plèvre, cavité
péritonéale,
canal lombaire)**

1) L'extension lymphatique

- C'est la voie la plus fréquente de dissémination **des carcinomes** mais peut se rencontrer également au cours des sarcomes.
- Les cellules tumorales envahissent les vaisseaux lymphatiques, migrent dans la lumière par un phénomène voisin de la diapédèse leucocytaire et gagnent le sinus périphérique du ganglion lymphatique le plus proche (ganglion de drainage) dans lequel elles se multiplient (métastase ganglionnaire).





2° L'extension hématogène

- voie **commune** aux sarcomes et aux carcinomes.
- C'est due à l'effraction de la paroi vasculaire sanguine par les cellules tumorales.
- Cette effraction est d'autant plus facile que les vaisseaux du stroma ont une paroi mince et qu'il existe, dans certaines tumeurs (sarcomes), des lacunes vasculaires directement bordées de cellules tumorales.
- Cette extension hématogène est le mode d'extension métastatique aux organes relais, en particulier le poumon, le foie et les os.

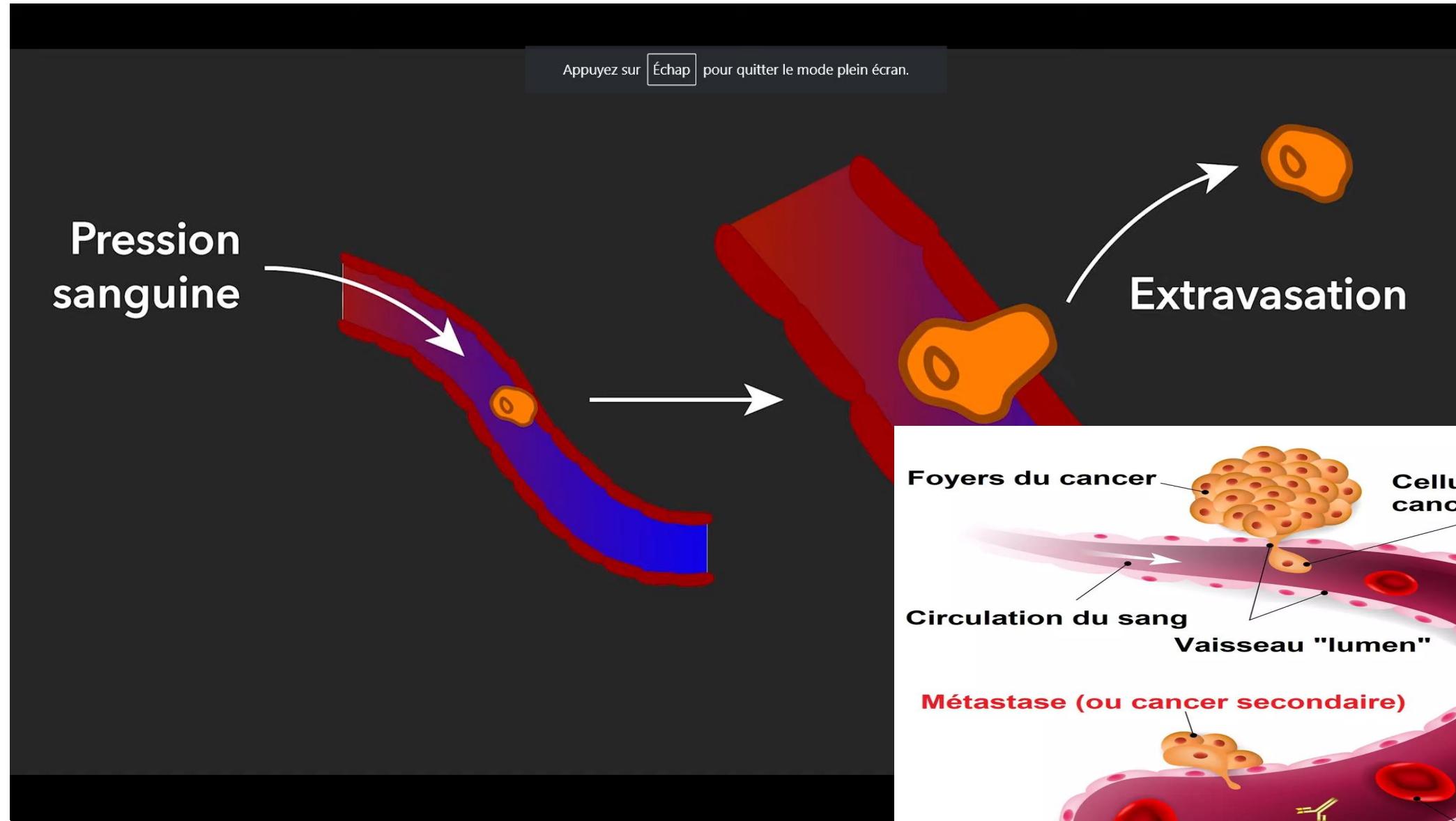
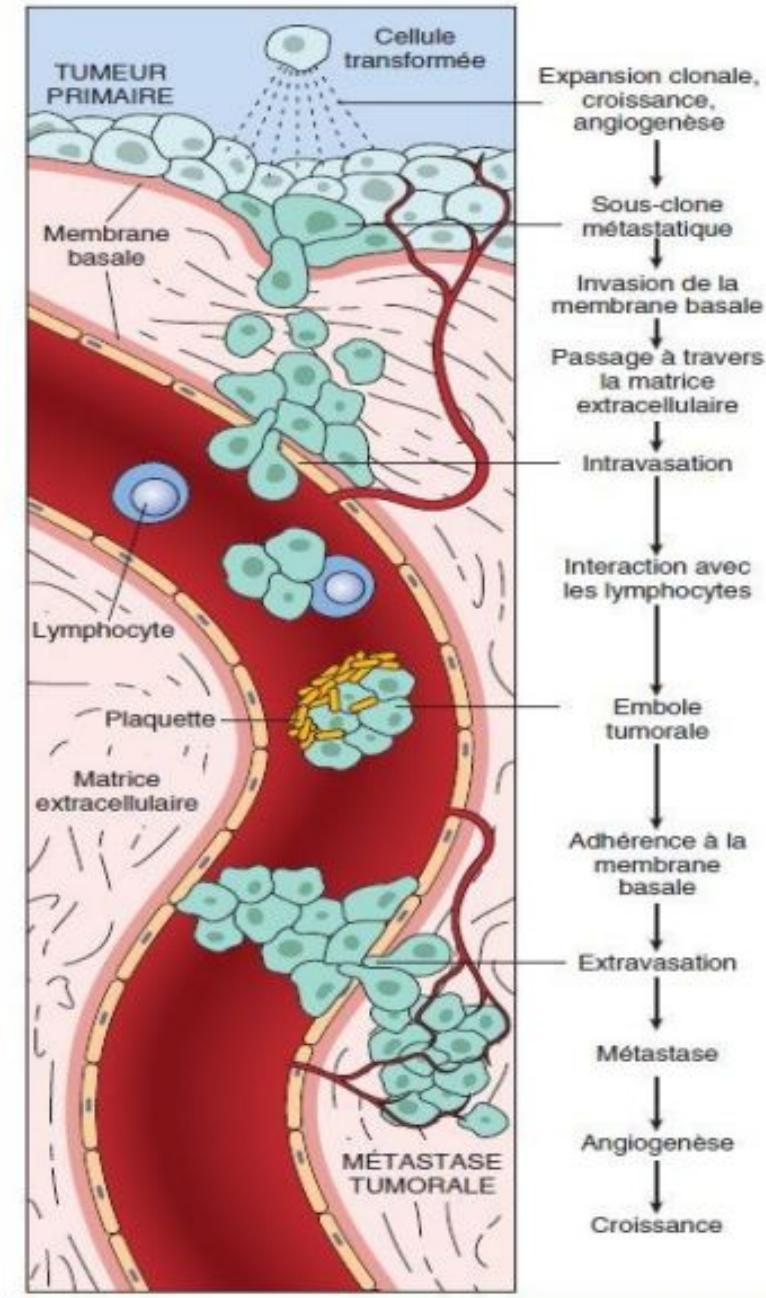


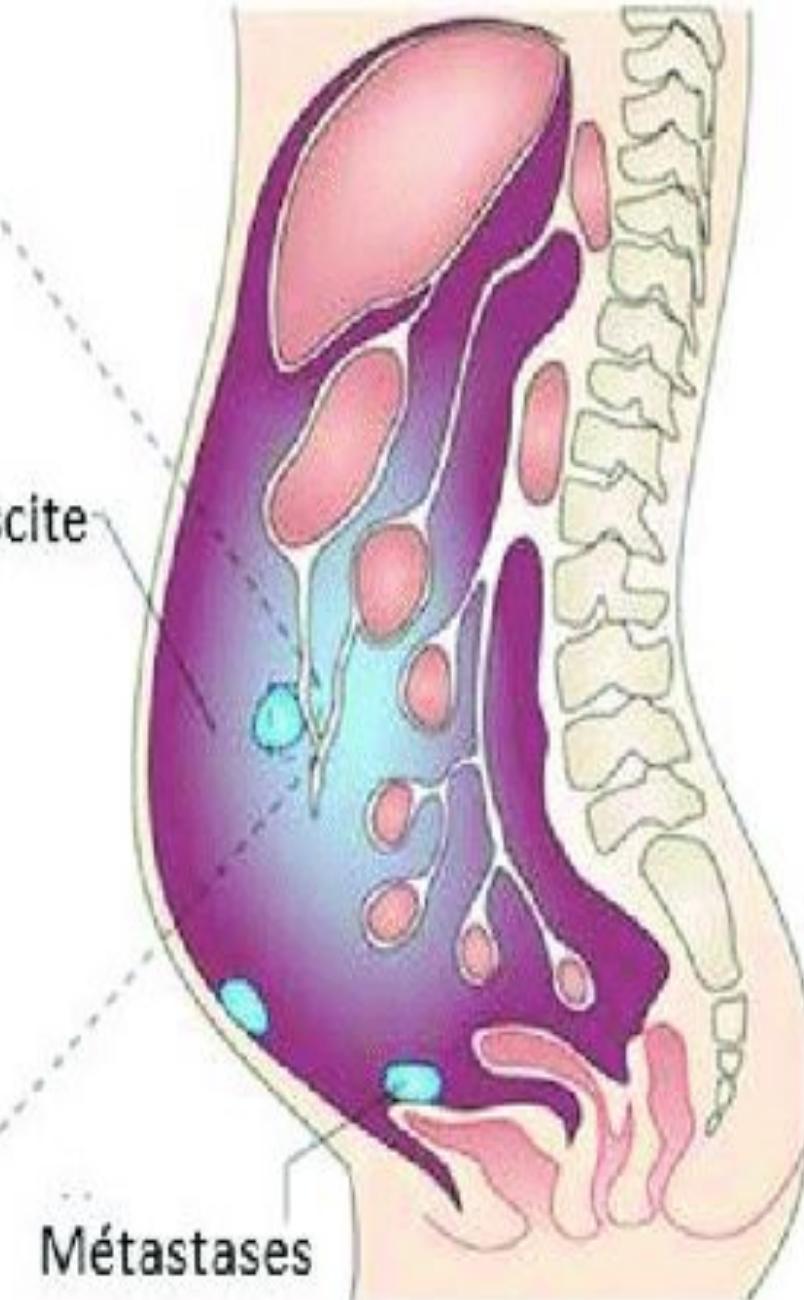
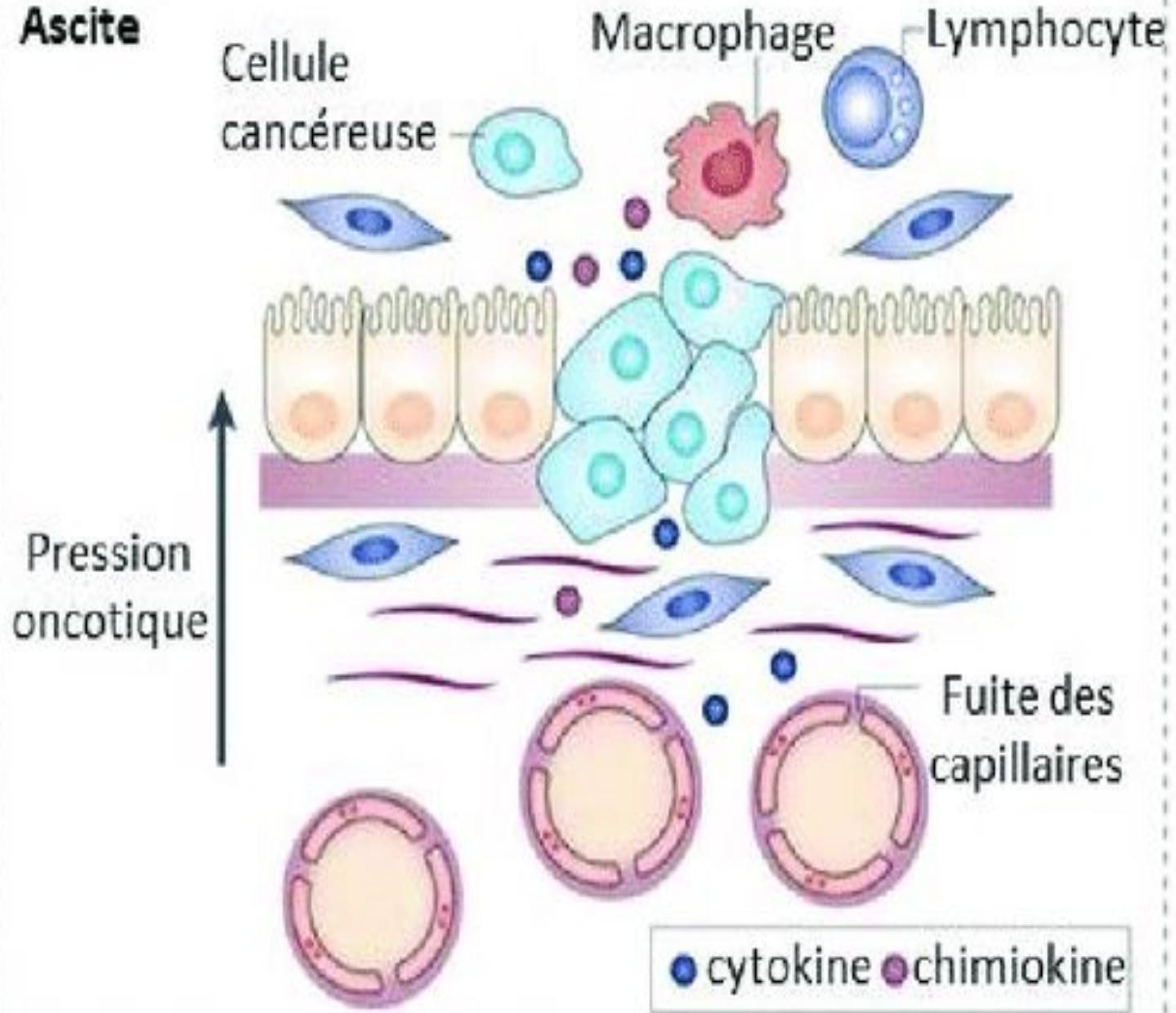
Figure 9.5. Les étapes de la métastase par voie hématogène



3° la voie endocavitaire:

- L'essaimage direct par une cavité naturelle peut se produire lorsqu'une tumeur maligne s'étend jusqu'à cette cavité comme les cavités pleurale ou péritonéale, les espaces méningés ou une cavité articulaire.
- le mécanisme est légèrement différent: en général, la tumeur envahit le feuillet bordant la cavité, puis se rompt dans celle-ci.
- Les éléments tumoraux, en règle associés à un épanchement liquidiens à type d'exsudat, souvent hémorragique, s'implantent à distance.

Ascite



4) Aspects anatomopathologiques des métastases

Aspects macroscopiques :

- ✓ Une métastase peut être unique et présenter le même aspect macroscopique qu'une tumeur primitive.
- ✓ Certains aspects sont plus particulièrement évocateurs de métastases :
 - nodules multiples disséminés dans un organe (« lâcher de ballons » pulmonaire)
 - envahissement diffus d'un organe (lymphangiose carcinomateuse pulmonaire)
 - envahissement de dehors en dedans autour d'un organe creux (vessie, colon,...)



Lâché de ballon pulmonaire/image radiologique qui signifie qu'il s'agit de métastases pulmonaires



**Lymphangite
carcinomateuse
pulmonaire**

épaississement péribronchovasculaire et flou peribronchique



Une tumeur qui envahit le colon à partir du méso est très probablement une tumeur secondaire/cancer d'une autre origine qui a envahit le colon

Aspects microscopiques:

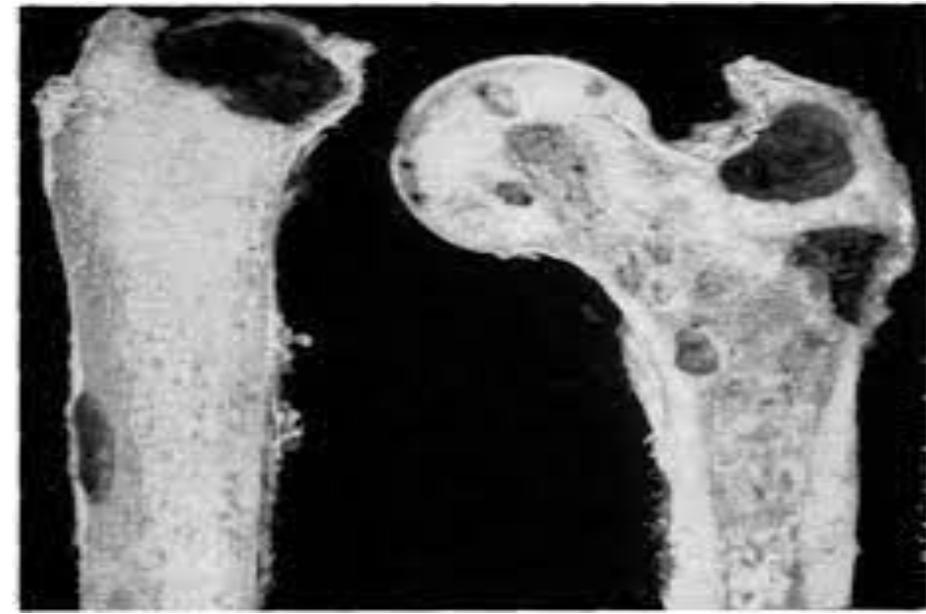
- ✓ Une métastase peut être :
 - ⇒ identique à la tumeur primitive
 - ⇒ Ou plus différenciée,
 - ⇒ Ou moins différenciée,
 - ⇒ ou ne comporter qu'une composante d'une tumeur complexe.
- ✓ Le type histologique de la tumeur (carcinome épidermoïde, adénocarcinome, mélanome) peut orienter la recherche du foyer primitif en cas de métastase précessive.
- ✓ Certains marqueurs immunohistochimiques sont utiles :
 - soit pour identifier un type tumoral : HMB45 orientant vers un mélanome.
 - soit pour identifier plus ou moins précisément un tissu particulier : PSA (prostate specific antigen), thyroglobuline (thyroïde).

6) Siège des métastases

- Les métastases touchent de façon préférentielle des organes filtres, dans lesquels il y a un important débit circulatoire :
 - **circulation porte** : foie.
 - **circulation générale** : poumons, os, rein, cerveau.
 - **circulation lymphatique** : ganglion lymphatique dans le territoire de drainage lymphatique.
- Cependant il existe des affinités électives de certaines tumeurs pour certains organes:
 - **métastases osseuses** des cancers de la prostate du sein, de la thyroïde, du rein
 - **métastases cérébrales** des cancers bronchiques
 - **métastases ovariennes** des cancers gastriques (tumeur de Krukenberg)
 - **métastases cutanées** des cancers du sein...



MULTIPLES METASTASES HEPATIQUES



Métastases osseuses kystiques



Métastase ovarienne d'un cancer gastrique: appelé tumeur de **Kruckenberg** : métastases ovarienne bilatérale d'un cancer digestif le plus souvent gastrique

7) Risque et traitement des métastases :

- Une grande part du traitement des cancers vise à prévenir la survenue de métastases.
- Le risque métastatique dépend :
 - du type histologique de la tumeur .
 - de l'histopronostic .
 - de l'extension locale .
 - de l'extension régionale.
- D'une façon générale, plus le traitement est précoce, moins la tumeur est étendue, et moins élevé est le risque métastatique.
- Si le risque de métastase est élevé, il justifie des traitements à but préventif : chimiothérapie / curage ganglionnaire prophylactique.

Merci!