

CELLULES CANCEREUSES TISSU CANCEREUX

Dr Fanny VANDENBOS

Pr Jean-François MICHIELS

PLAN

I- La cellule cancéreuse

1- Les anomalies génétiques

2- les anomalies du comportement

3- les anomalies morphologiques

II- Le tissu cancéreux

I- LA CELLULE CANCÉREUSE

INTRODUCTION

- Le cancer se caractérise par l'envahissement progressif de l'organisme par des cellules anormales : les cellules cancéreuses (CC)
- Les CC échappent aux mécanismes de l'homéostasie tissulaire
- Les CC ont acquis la capacité à proliférer indéfiniment

INTRODUCTION

- La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse est due à une **succession d'anomalies génétiques** qui se transmettent ensuite aux cellules filles

INTRODUCTION

- Ces anomalies génétiques induisent **la perte de certains caractères normaux et l'apparition de nouvelles propriétés**
 - ▶ Modifications du comportement cellulaire
 - ▶ Modifications de la morphologie cellulaire

1/ Anomalies génétiques

- Anomalies génétiques acquises +++ (somatiques), dues à :
 - Carcinogènes chimiques
 - Virus
 - Radiations ...
- Anomalies génétiques héréditaires (germinales): prédisposition

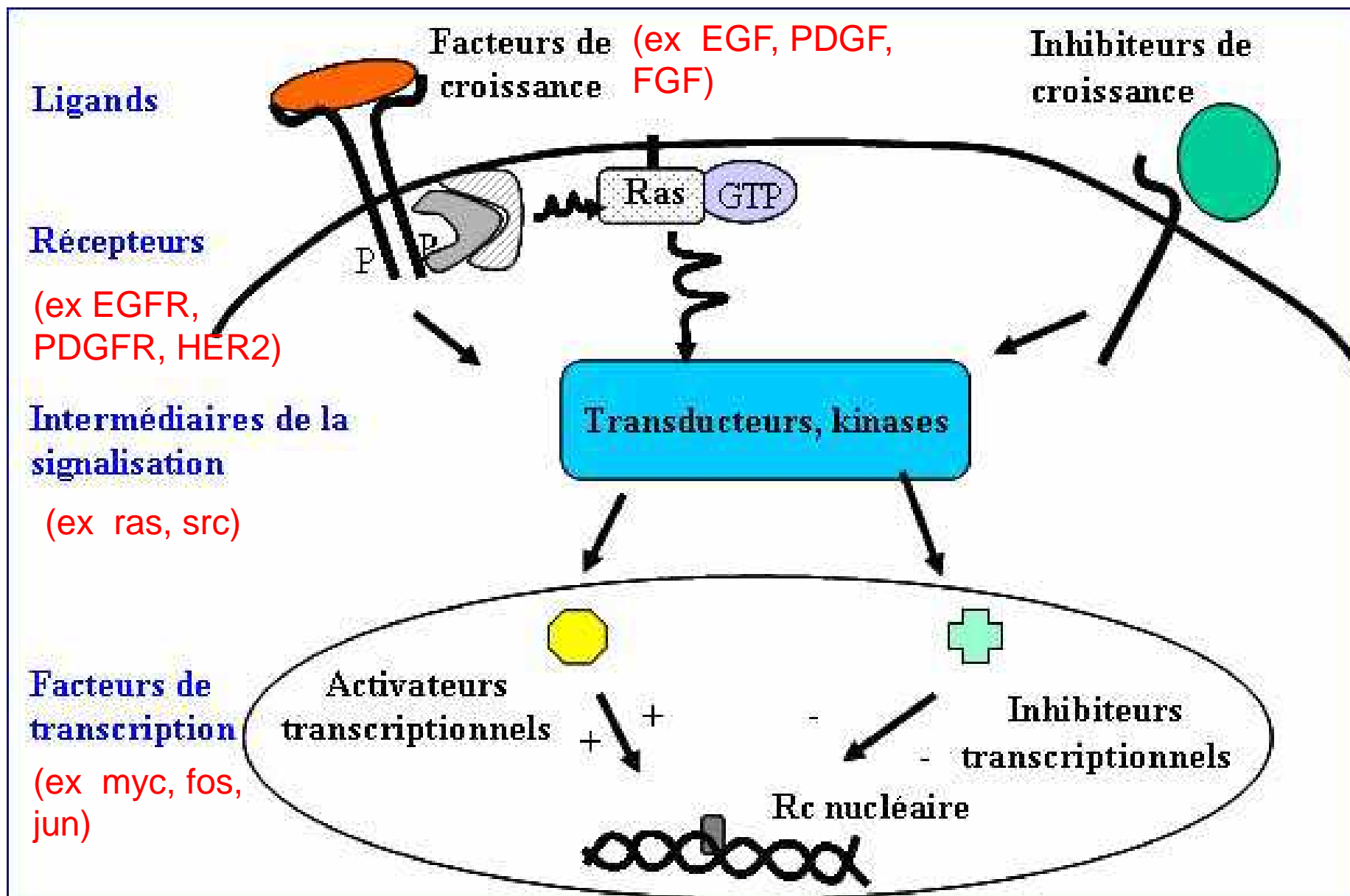
1/ Anomalies génétiques

- 3 familles de gènes impliquées dans la cancérogénèse :
 - Les oncogènes
 - Les gènes suppresseurs de tumeur
 - Les gènes de réparation de l'ADN
- Ces gènes codent pour des protéines ayant un rôle crucial dans la vie cellulaire (prolifération, différenciation, apoptose, réparation ...)

1/ Anomalies génétiques

- Les oncogènes
 - altérations de gènes normaux : les proto-oncogènes
 - rôle des proto-oncogènes dans le contrôle de la division, la différenciation cellulaires, la mobilité ...
 - induisent le développement de tumeur s'ils sont suractivés

Les proto-oncogènes



1/ Anomalies génétiques

- Les oncogènes
 - induisent la production de protéines transformantes
 - la protéine peut induire le comportement cancéreux des cellules, parce qu'elle est anormale ou parce qu'elle est produite en excès (gain de fonction)
 - ex: mutation *EGFR* dans glioblastome, surexpression *HER2* dans cancer du sein

1/ Anomalies génétiques

- Les gènes suppresseurs de tumeur (anti-oncogènes)
 - gènes inhibiteurs de la croissance cellulaire ou gènes de l'apoptose
 - leur perte de fonction peut induire une tumeur
 - la perte est bi-allélique
 - exemple : perte de fonction de *p53* dans de nombreux cancers, perte de fonction de *Rb* dans le rétinoblastome

1/ Anomalies génétiques

- Les gènes de réparation de l'ADN
 - impliqués dans la détection et/ou la réparation des lésions de l'ADN
 - ex : gènes *MLH*, *MSH*, *BRCA*
 - perte de fonction bi-allélique
 - leur perte induit une instabilité génétique, pouvant être à l'origine d'une activation d'oncogènes ou d'une perte de gènes suppresseurs de tumeur

1/ Anomalies génétiques

- Mécanismes à l'origine des altérations de ces gènes:
 - mutations ponctuelles, délétions, insertions
 - réarrangements chromosomiques (translocation)
 - délétions chromosomiques
 - amplification génique
 - autres

1/ Anomalies génétiques

- mutations ponctuelles, délétions, insertions
 - 1 seul événement suffit pour l'activation des oncogènes (dominant)
 - 2 événements nécessaires pour la perte de fonction des gènes suppresseurs et les gènes de réparation de l'ADN (récessif)

1/ Anomalies génétiques

- Réarrangement chromosomique :
translocation
 - ▶ Formation d'une protéine chimérique résultant de la fusion de 2 gènes
 - ▶ ou hyperexpression d'un oncogène soumis aux séquences régulatrices d'un autre gène

1/ Anomalies génétiques

- Exemple de protéine chimérique
 - BCR/ABL dans la leucémie myéloïde chronique par translocation t (9;22)
 - code pour une tyrosine kinase activée
 - cible d'un traitement spécifique

1/ Anomalies génétiques

- Exemple de surexpression d'oncogène due à une translocation
 - Lymphome de Burkitt : t (8;14)
 - surexpression de l'oncogène *c-myc* (chr 8)
 - sous le contrôle du promoteur de la chaîne lourde des Ig (chr 14)

1/ Anomalies génétiques

- Délétions chromosomiques
 - peut entraîner la perte d'un gène suppresseur
 - ou d'un gène de réparation de l'ADN

1/ Anomalies génétiques

- Amplifications géniques
 - multiplication du nombre de copies d'un gène (>2)
 - exemples : amplification d'*HER2/neu* dans les cancers du sein et d'*EGFR* dans certains gliomes

1/ Anomalies génétiques

- Autres mécanismes : mécanismes épigénétiques
 - pas d'altération de l'ADN
 - anomalie de méthylation de l'ADN au niveau des séquences régulatrices des gènes
 - modifie la quantité d'ARN transcrit
 - Ex : perte d'expression du gène de réparation *MLH1* par hyperméthylation de son promoteur

2/ Anomalies fonctionnelles

2/ Anomalies fonctionnelles

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération provenant de l'environnement
 - En culture, les cellules cancéreuses ne requièrent que de faibles quantités de facteurs de croissance

2/ Anomalies fonctionnelles

- Insensibilité aux signaux anti-prolifératifs
 - En culture, les cellules normales arrêtent de proliférer lorsqu'une couche monocellulaire est formée : inhibition de contact
 - Les cellules cancéreuses s'entassent et forment des amas pluristratifiés : perte de l'inhibition de contact

2/ Anomalies fonctionnelles

- Immortalité
 - En culture, les cellules normales ne peuvent se diviser qu'un nombre limité de fois, puis elles meurent (senescence)
 - Les cellules cancéreuses prolifèrent de manière illimitée et survivent indéfiniment
 - Ex de la lignée Hela (K col utérin) établie il y a plusieurs dizaines d'années

2/ Anomalies fonctionnelles

- Résistance à l'apoptose
- Capacité à induire l'angiogénèse
- Capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique

3/ Anomalies morphologiques

3/ Anomalies morphologiques

- Conséquences des anomalies moléculaires
- Critère majeur
- Base du diagnostic anatomo-pathologique

3/ Anomalies morphologiques

- Anomalies du noyau
- Anomalies du cytoplasme

Attention : chaque anomalie prise isolément n'est pas spécifique de la cellule cancéreuse !

Le diagnostic cytologique de cancer est basé sur un ensemble d'anomalies

Anomalies du noyau

- Noyaux augmentés de taille : ↗ N/C
- Anisocaryose
- Hyperchromatisme
- Chromatine épaisse, en mottes
- Membrane nucléaire épaisse, contours irréguliers
- Multinucléation
- Nucléoles multiples, volumineux, irréguliers
- Mitoses nombreuses, anormales



Malignité +++

Anomalies du cytoplasme

- Cytoplasme moins abondant : ↗ N/C
- Anisocytose
- Basophilie

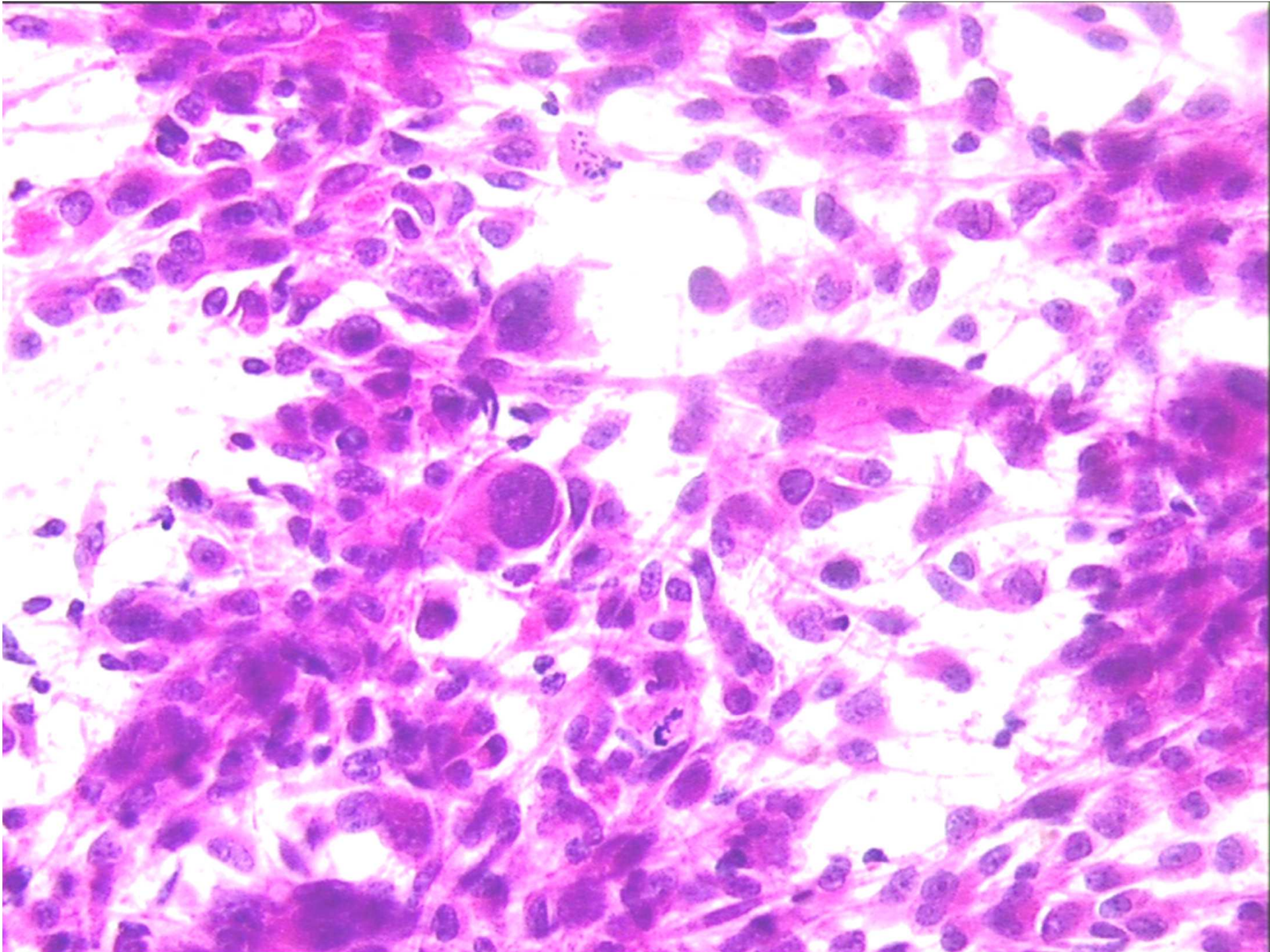


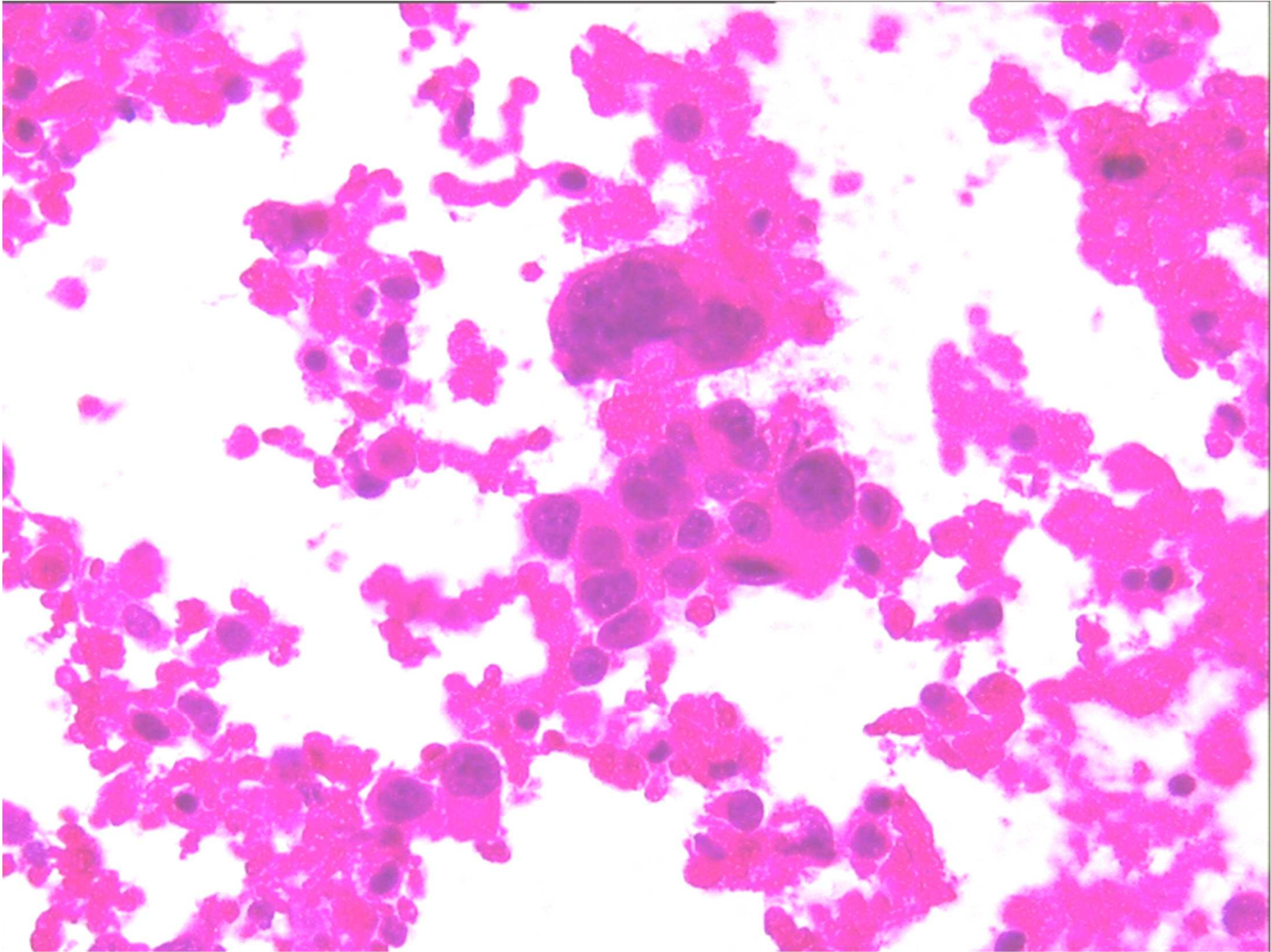
Malignité +++

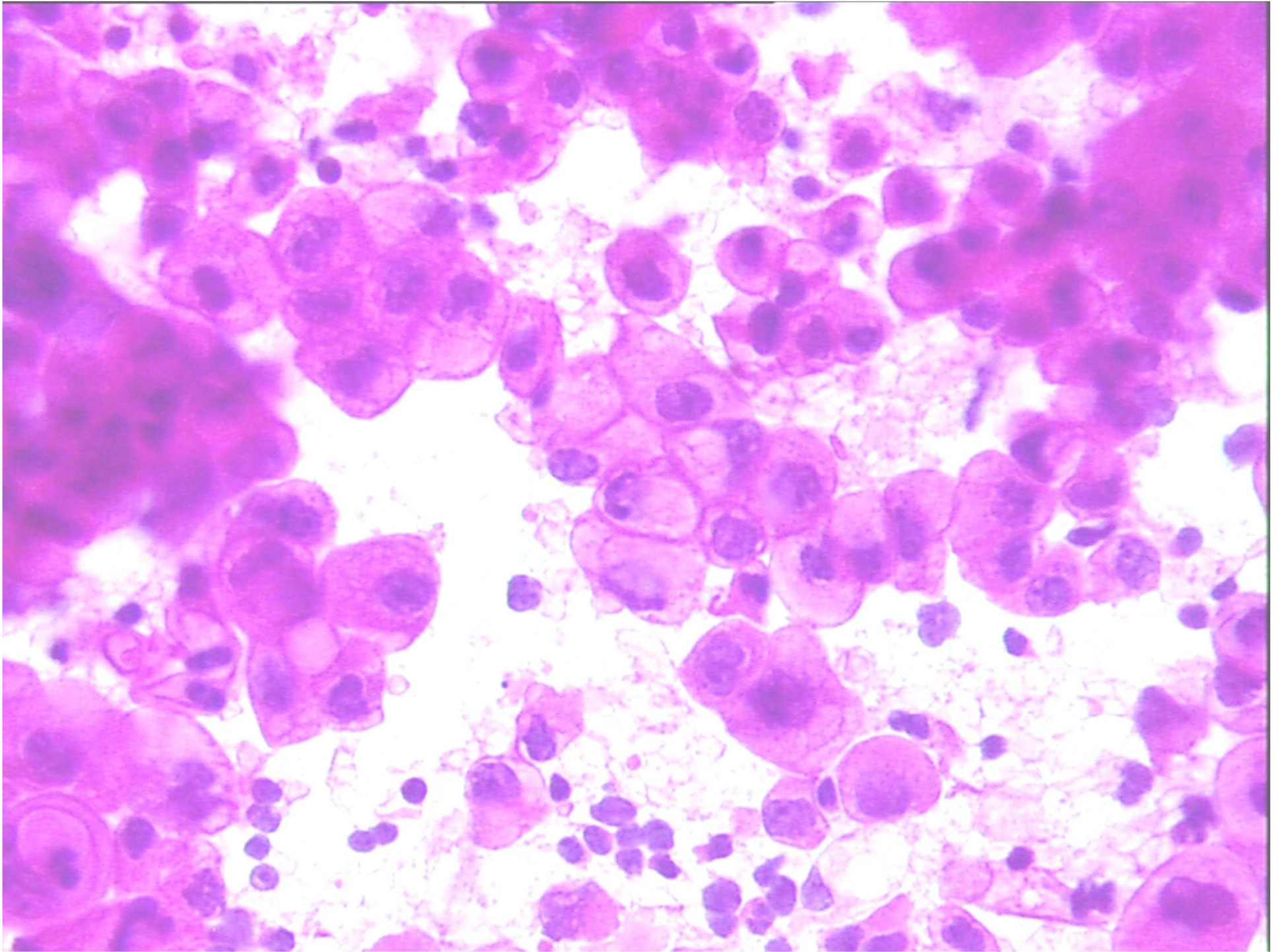
- Sécrétion en excès ou nouvelle sécrétion : Vacuoles ou Inclusions



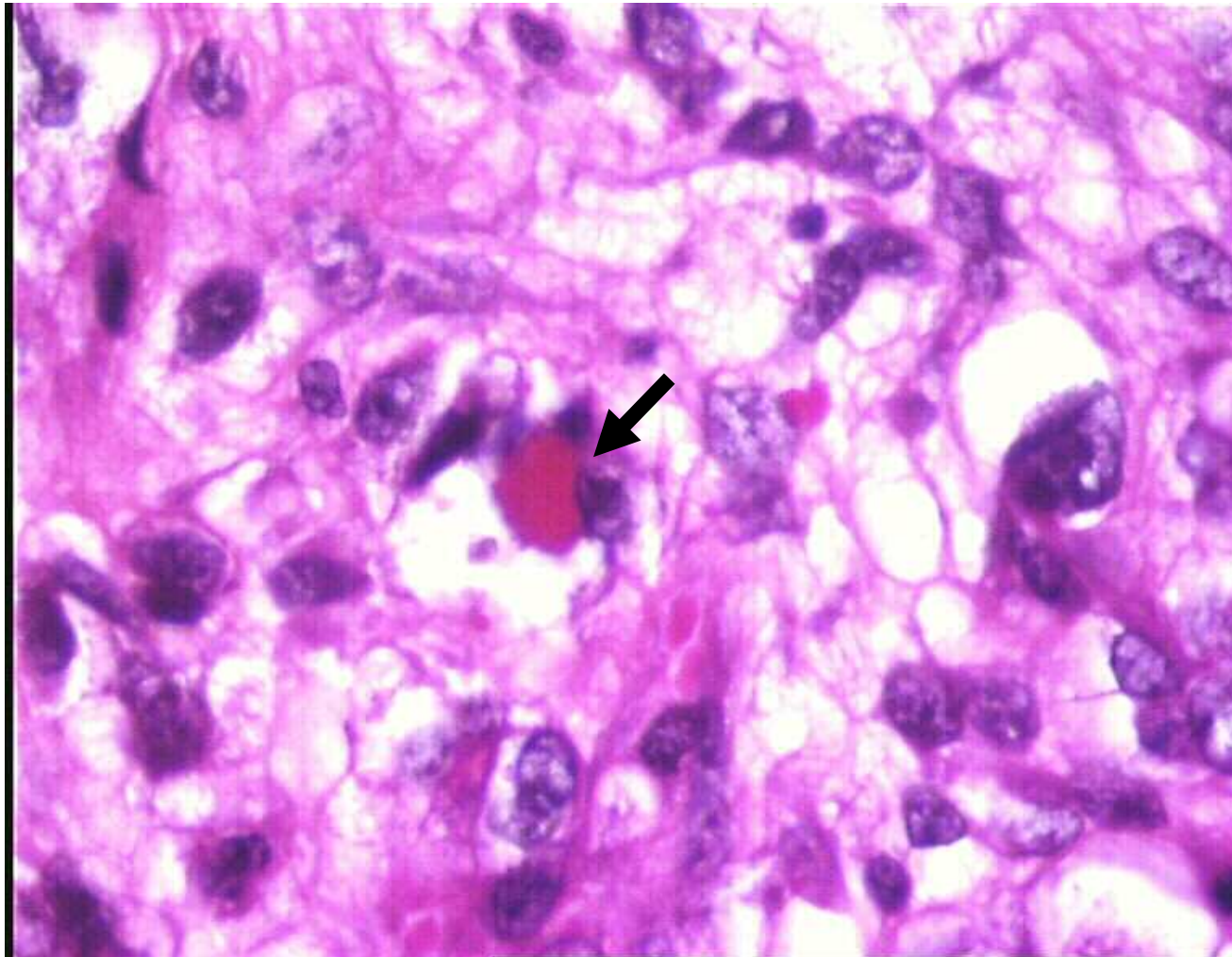
Différenciation +++







Sécrétion anormale d'alpha-foeto protéine (inclusion) dans une tumeur germinale



Aspects pratiques

Diagnostic de cancer

- **sur produits cytologiques**

Frottis cervico-vaginaux

Expectoration et aspiration bronchique

Liquides biologiques (urines, épanchements pleuraux, péritonéaux, LCR ..)

Ponction d'organe profond, de ganglion

valeur d'orientation +++

Un résultat cytologique positif doit toujours être confirmé par un examen histologique

Aspects pratiques

Diagnostic de cancer

- **sur tissus : examen histologique**
 - biopsie ou pièce d'exérèse
 - d'emblée ou secondairement après examen cytologique

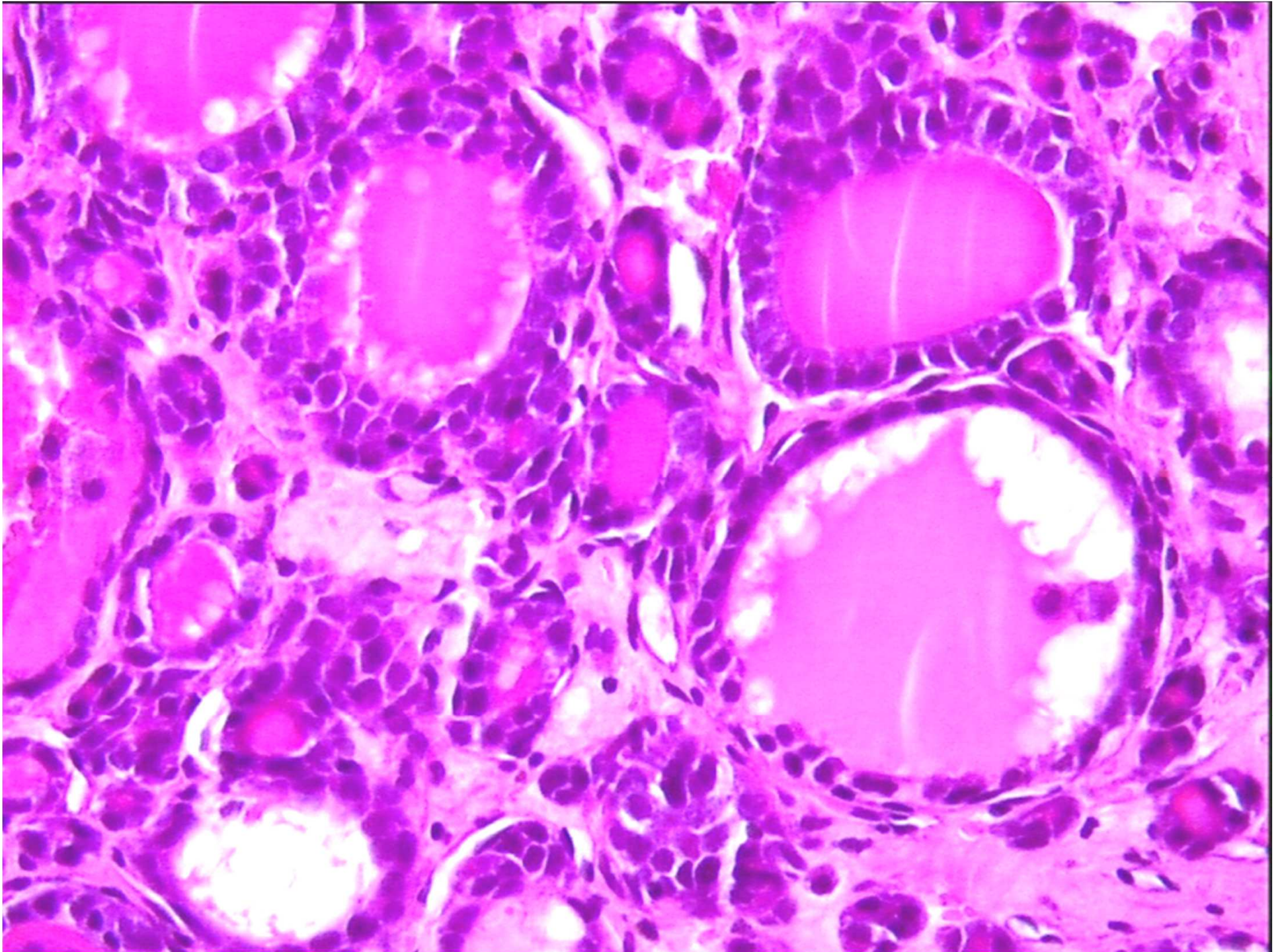
Aspects pratiques

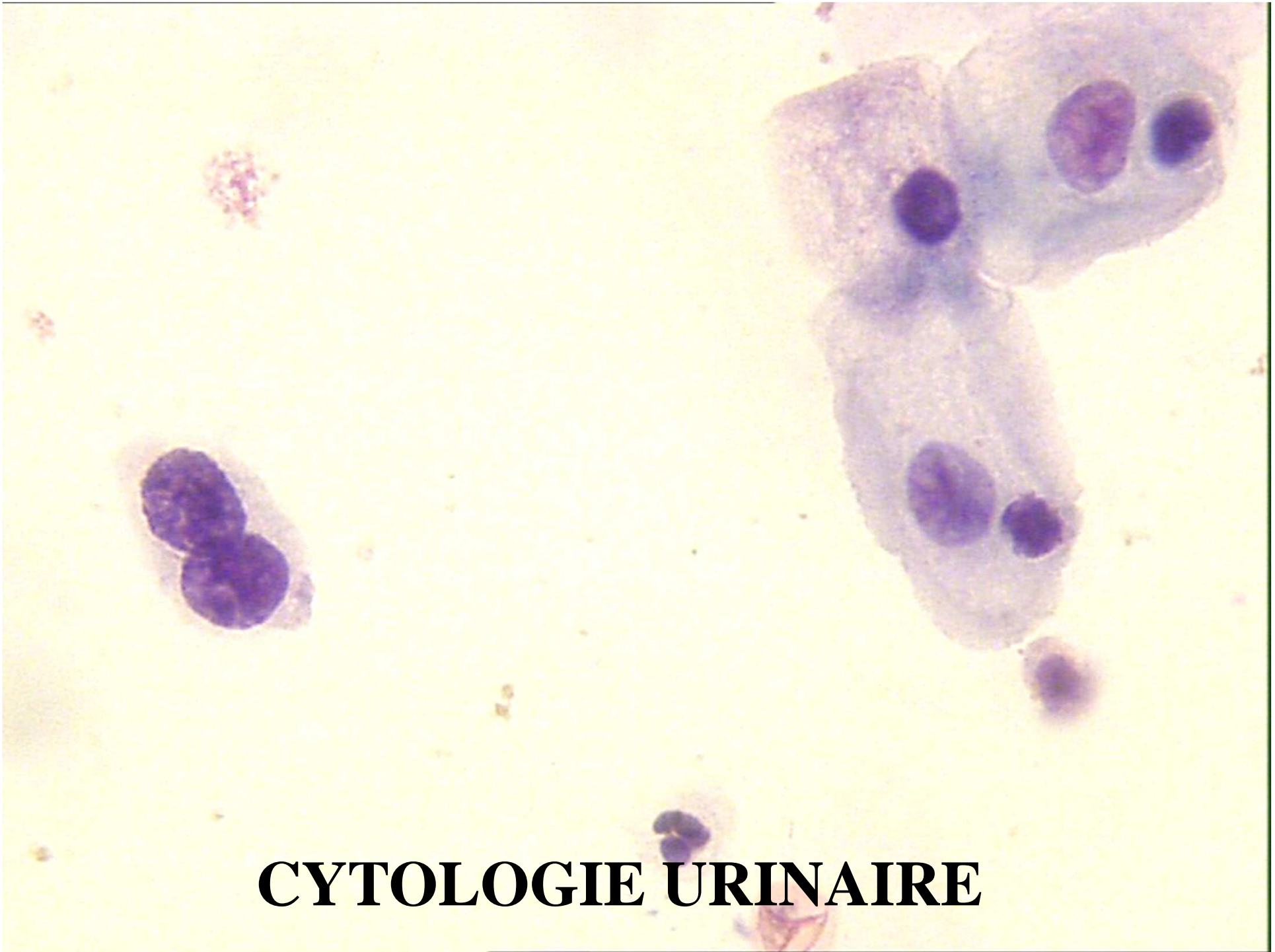
Pronostic

- L'intensité des anomalies nucléaires et cytoplasmiques est un élément pronostique
- elles entrent dans la définition du **grade histo-pronostique**

MAIS

- **Une cellule cancéreuse peut avoir un aspect morphologique normal**
- **Une cellule non cancéreuse peut avoir un aspect de cellule carcinomateuse**
 - **cellule irradiée**
 - **cellule infectée par un virus**
 - **cellule remaniée par une inflammation**





CYTOLOGIE URINAIRE

II- Le tissu cancéreux

Le tissu cancéreux

2 composantes

- Cellules cancéreuses
- Stroma : Tissu conjonctif néoformé non tumoral

Son étude repose sur l'examen histologique

Les cellules cancéreuses

- Dans le tissu cancéreux, il faut analyser :
 - L'architecture tumorale : agencement des cellules
 - La cytologie

Les cellules cancéreuses

- **Architecture**

- travées
- glandes
- Papilles
- massifs
- lobules ou acini
- Faisceaux ...

- **Cytologie**

- Anomalies du noyau
- Anomalies du cytoplasme



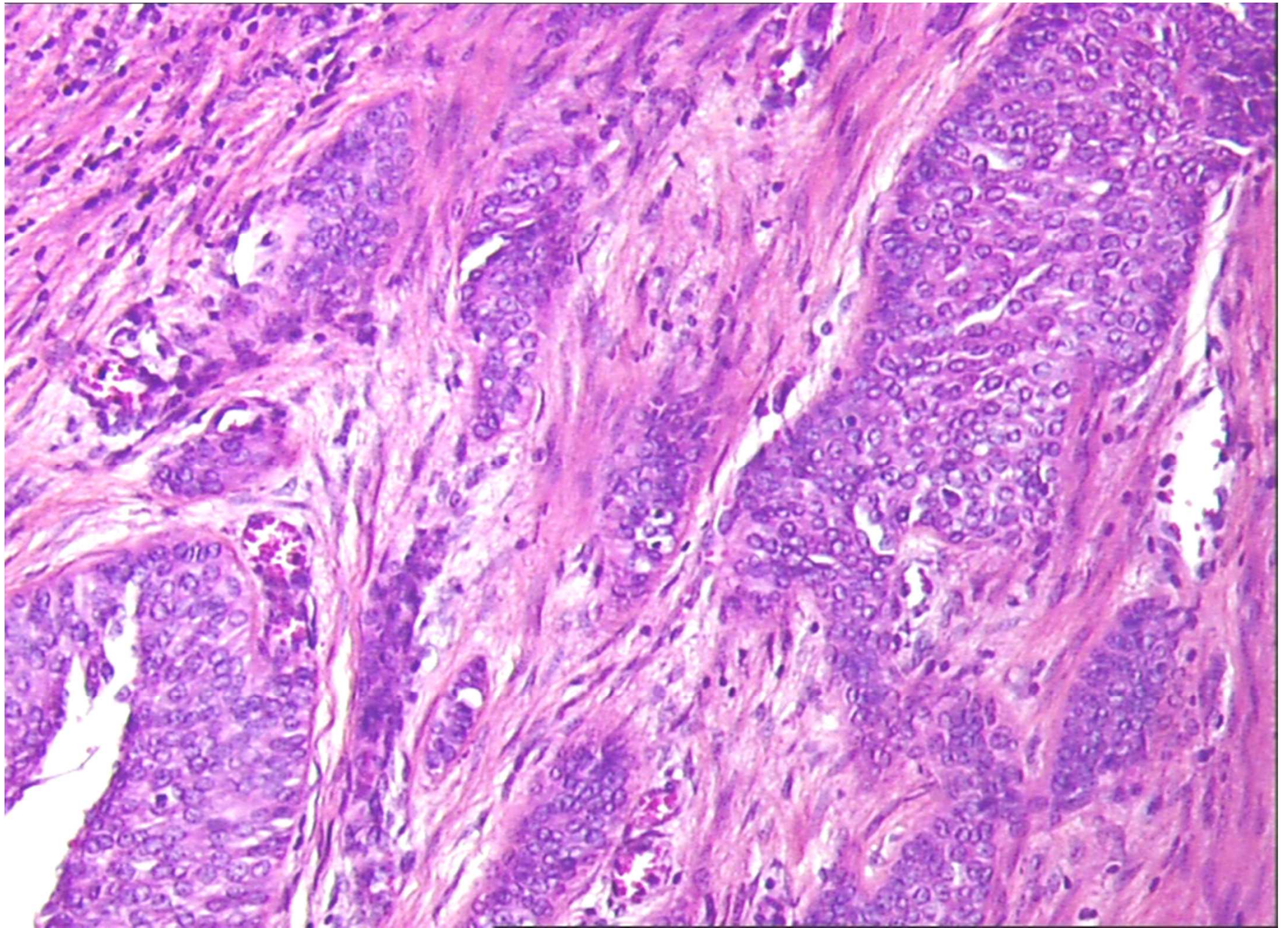
Diagnostic de cancer et évaluation de la différenciation et du grade de malignité

Le stroma

- Le stroma correspond à un tissu conjonctif néoformé, non tumoral
- Il assure le soutien et la nutrition des cellules cancéreuses
- Il est produit par l'organe en réaction à la prolifération de cellules cancéreuses
- Souvent appelé la « stroma-réaction »

Le stroma

- Il est toujours formé de cellules conjonctives normales, fibres, vaisseaux sanguins et lymphatiques, nerfs
- Il peut présenter certaines particularités, parfois propres à des types histologiques
- Difficile à voir dans les sarcomes



Le stroma

- Particularités possibles
- Réaction inflammatoire
 - ex : stroma lymphoïde (séminome +++)
 - Ex : macrophages (carcinome papillaire du rein)
- Amylose (ex. carcinome médullaire de la thyroïde)
- Fibrose +/- abondante : squire, linite
- Métaplasie : os, cartilage, calcium

Stroma et angiogénèse

- au-delà de quelques mm³, la croissance d'une tumeur nécessite une riche vascularisation sanguine
- Dans le stroma, de nouveaux vaisseaux sont produits : c'est la **néo-angiogénèse**.
- Cette néo-angiogénèse se fait sous l'influence de facteurs de croissance (ex. VEGF)
- Néo-angiogénèse : **cible thérapeutique**

CONCLUSION

- Le cancer est une maladie liée à des **altérations de l'ADN**, touchant 3 grandes catégories de gènes
- La cancérisation est un processus **multifactoriel et multi-étapes**
- Elle aboutit à une prolifération cellulaire illimitée et incontrôlée
- Elle aboutit à des modifications morphologiques des cellules

CONCLUSION

- Le diagnostic de cancer repose
 - sur la mise en évidence des anomalies morphologiques des cellules cancéreuses
 - mais aussi sur l'étude de l'architecture tumorale et sur la mise en évidence du stroma
- Le diagnostic cytologique constitue uniquement un élément d'orientation et
- le diagnostic d'un cancer doit impérativement être confirmé par un examen histologique