

HISTOIRE NATURELLE DU CANCER

Dr VANDENBOS

Pr MICHIELS

PLAN

I- Etats précancéreux et phase initiale du cancer

A- Etats précancéreux : dysplasie

B- Carcinome in situ

II- Phase locale du cancer : l'invasion

III- Phase générale du cancer : les métastases

I- Etats précancéreux et phase initiale du cancer

- Décrits pour les tumeurs épithéliales
- Les épithéliums reposent sur une membrane basale qui sépare les cellules épithéliales du tissu conjonctivo-vasculaire sous-jacent (le chorion).
- Les premières étapes du développement d'un carcinome : étapes avant l'invasion
- Elles sont strictement intra-épithéliales

I- Etats précancéreux et phase initiale du cancer

- 2 étapes dans la phase intra-épithéliale de la carcinogénèse :
 - Dysplasie
 - Carcinome in situ

A- Etats précancéreux, dysplasies

- Lésions précancéreuses : anomalies histopathologiques pouvant aboutir à l'apparition d'un cancer
- Certaines lésions précancéreuses sont appelées dysplasies

A- Etats précancéreux, dysplasies

- **Dysplasie** : trouble acquis de la multiplication cellulaire résultant d'anomalies génétiques, responsable d'anomalies de la maturation cellulaire
- Uniquement dans les épithélium
- Les cellules dysplasiques peuvent se transformer en cellules cancéreuses, de manière inconstante et dans un délai variable, par accumulation d'autres anomalies génétiques

A- Etats précancéreux, dysplasies

- Les dysplasies peuvent survenir :
 - À l'occasion d'états inflammatoires (gastrite chronique à H.pylori, colite chronique ...)
 - Sur des infections virales (condylome du col utérin dû à HPV ...)
 - Dans des tumeurs bénignes (adénome colique, naevus ...)

A- Etats précancéreux, dysplasies

- Caractères microscopiques des dysplasie
 - Mitoses en nombre augmenté
 - Augmentation des rapports nucléocytoplasmiques
 - Anisocytose et anisocaryose
 - Diminution de la différenciation cellulaire
 - Trouble de la polarité cellulaire, désorganisation de l'épithélium

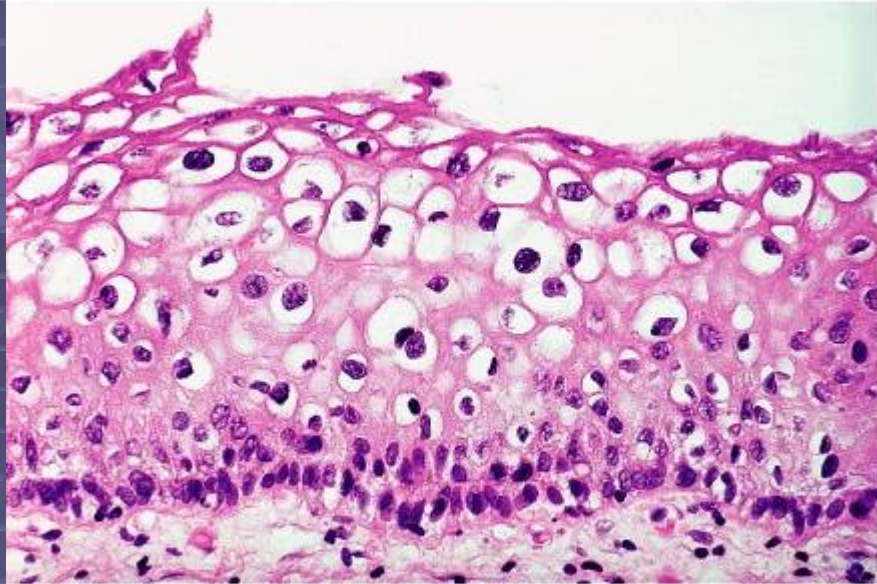
A- Etats précancéreux, dysplasies

- Les anomalies microscopiques des dysplasies sont d'intensité variable d'où la notion de grade
- Plus la dysplasie est marquée, plus le risque de transformation en cancer est élevé
- Le grade de la dysplasie permet d'évaluer le pronostic et de guider l'attitude thérapeutique (exérèse des formes sévères)

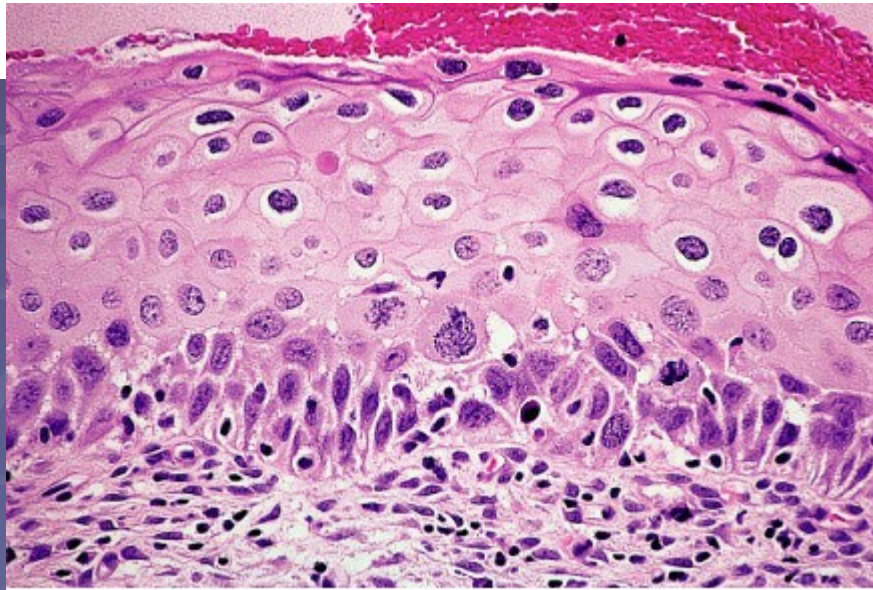
A- Etats précancéreux, dysplasies

- Différentes terminologies pour qualifier les grades de dysplasie
 - Dysplasies légères, modérées, sévères (OMS)
 - Néoplasie intra-épithéliale (NIE) de degré I, II ou III
 - Dysplasie de bas grade ou de haut grade

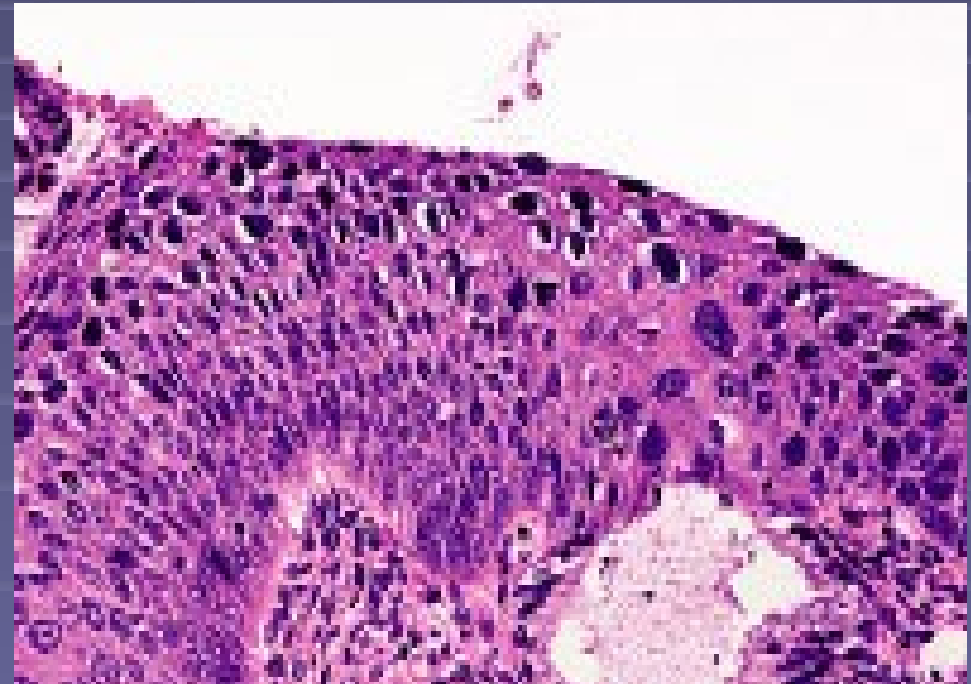
COL DE L'UTERUS



← Condylome sans dysplasie

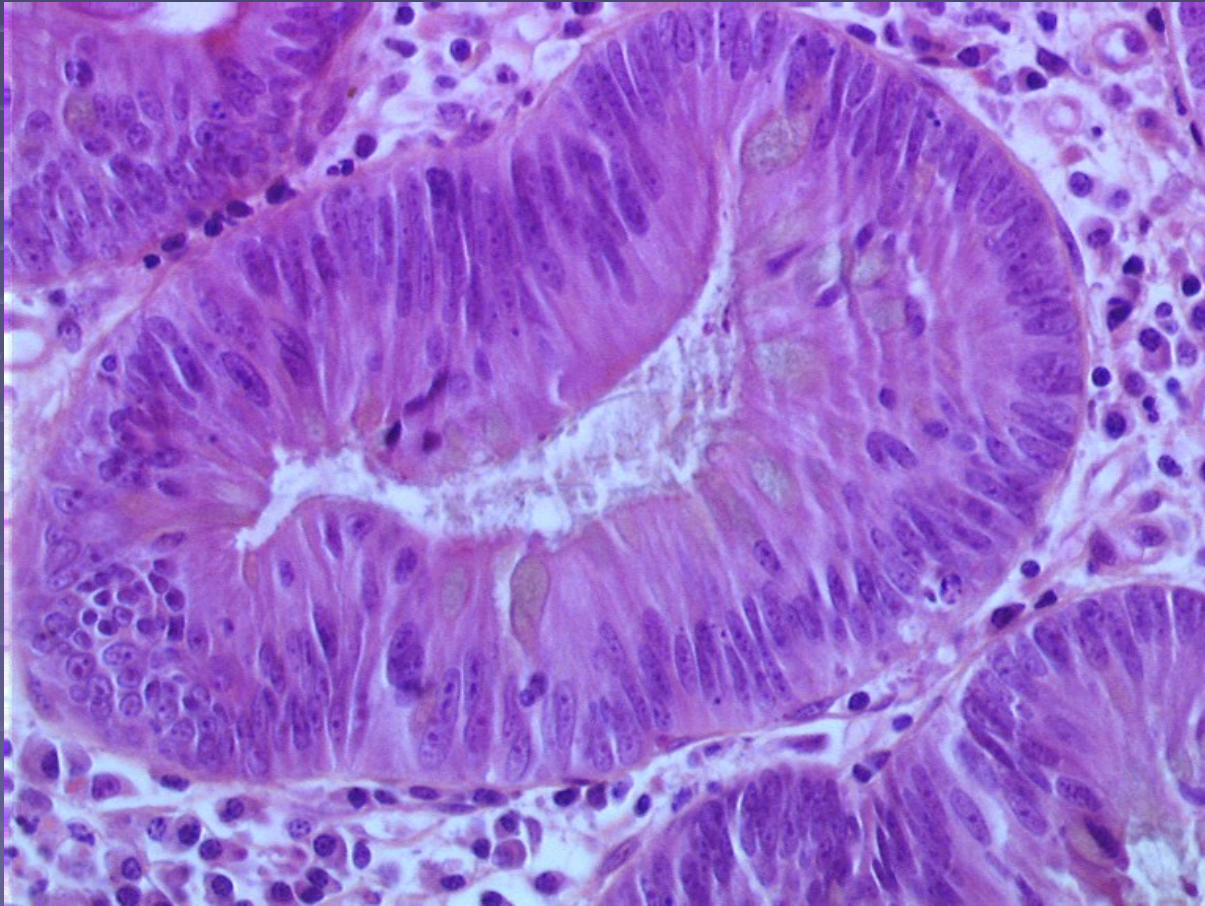


Dysplasie légère : atypies basales



Dysplasie sévère : atypies sur toute la hauteur

Glande dysplasique dans un adénome colique



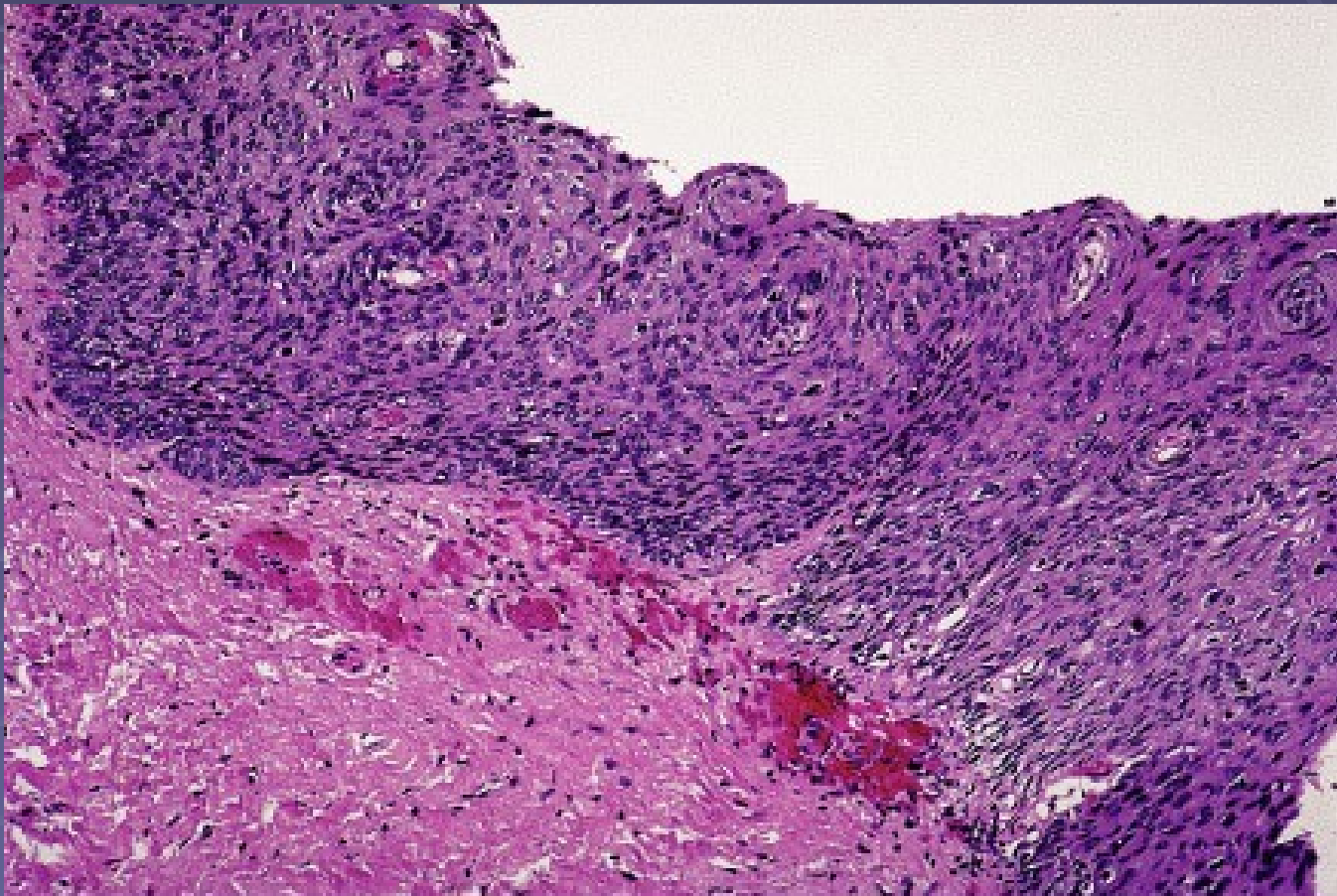
B- Carcinome in situ

- Définition :
 - Prolifération intra-épithéliale de cellules cancéreuses ne franchissant pas la membrane basale
- Carcinome « non invasif »
- Pas de stroma
- Pas de risque de métastase à ce stade (absence de vaisseaux dans les épithéliums)

B- Carcinome in situ

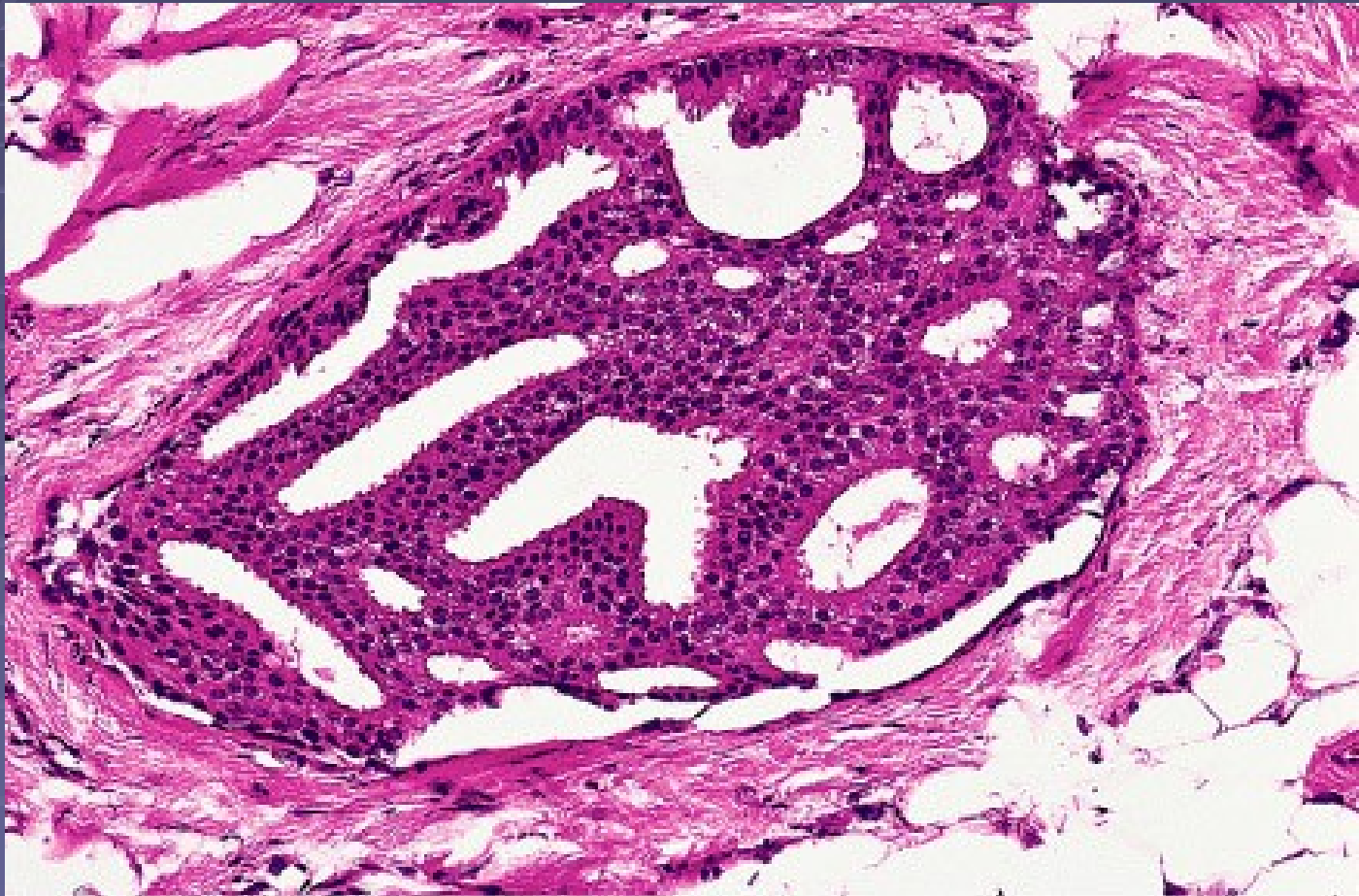
- Localisations : celles des dysplasies
 - Col utérin
 - Autres muqueuses malpighiennes (ORL, oeso, vagin, anus, bronches après métaplasie malpighienne...)
 - Urothélium
 - Muqueuses digestives
 - sein

Carcinome in situ du vagin



© Elsevier Inc 2004 Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9e

Carcinome in situ du sein



B- Carcinome in situ

- Diagnostic : microscopique (biopsie ou pièce)
 - Modifications macroscopiques minimales ou absentes
 - Anomalies microscopiques :
 - Épaississement de l'épithélium (prolifération)
 - Anomalies des cellules cancéreuses
 - Intégrité de la membrane basale
 - Absence de stroma

B- Carcinome in situ

- Les CIS sont souvent difficiles à distinguer des dysplasies sévères :
 - pas de conséquences pratiques
 - même attitude thérapeutique dans les 2 cas.

B- Carcinome in situ

- Le diagnostic de certitude repose sur l'étude de la totalité de la lésion, donc sur pièce d'exérèse
- Sur biopsie : « carcinome in situ dans la limite du matériel examiné »
- Sur échantillon cytologique, la nature invasive ou non ne peut pas être précisée.

B- Carcinome in situ

- Evolution des CIS :
 - Peut rester non invasif pendant plusieurs années
 - Évolue généralement vers le carcinome invasif (mais très rares cas de régression spontanée)
- Le schéma « dysplasie → CIS → carcinome invasif » n'est probablement pas attribuable à tous les carcinomes

B- Carcinome in situ

- CIS : cancer de bon pronostic
- Dépistage +++
- Traitement local et limité
- Guérison possible

II- La phase locale du cancer : l'invasion

A-Généralités

Progression cancéreuse

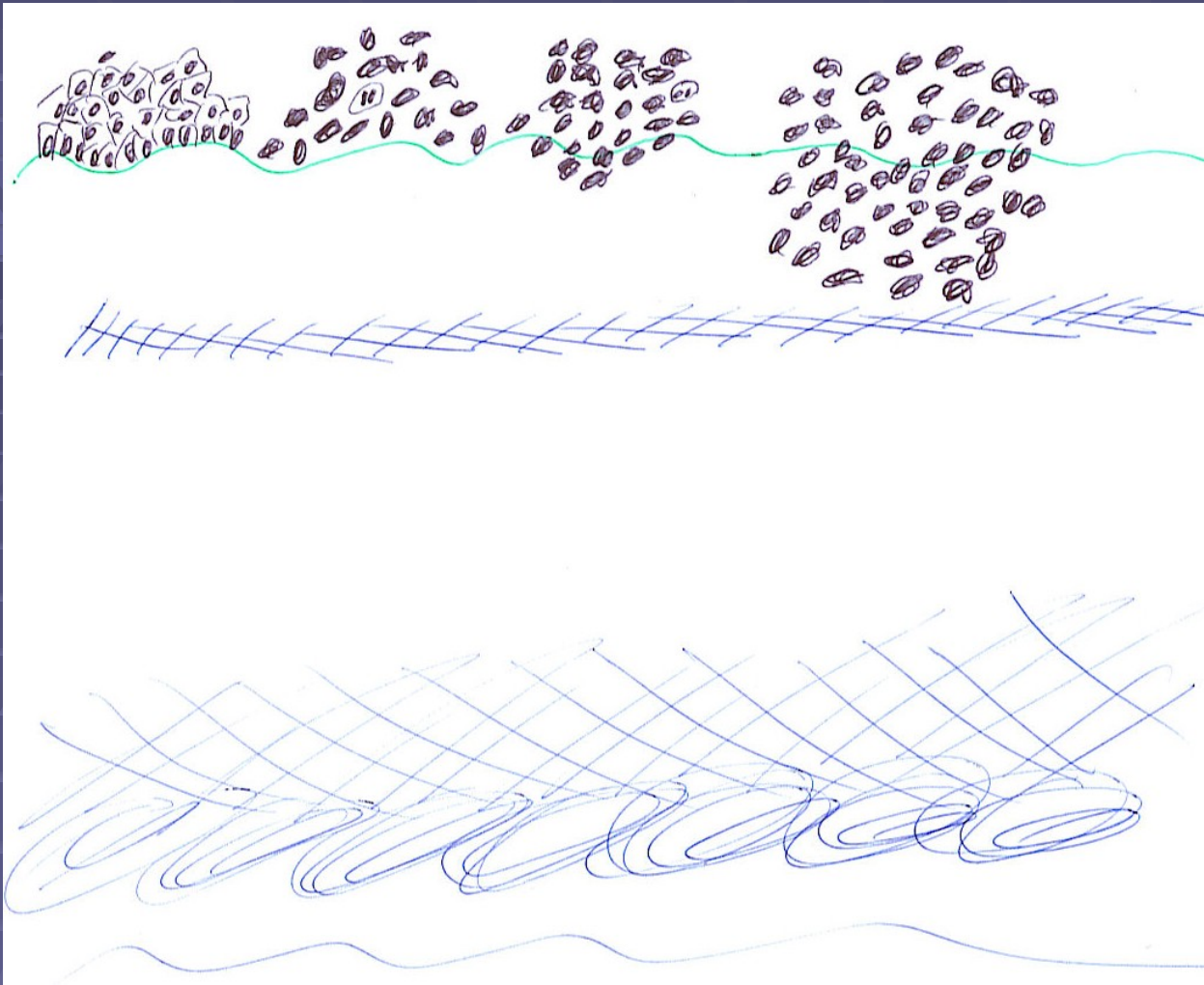
- Dysplasie
- Cancer in situ
 - = cancer intra-épithélial
 - = cancer non invasif
- **Invasion de la membrane basale**
- **Cancer micro-invasif**
- **Cancer invasif**

1

2

3

4



Muqueuse

- Épithélium

Membrane basale

- chorion

Musculaire muqueuse

Sous-muqueuse

Musculeuse

Adventice

Paroi œsophagienne : phases initiales du cancer

1 : tissu normal, 2 : carcinome in situ : CIS

3 : carcinome micro-invasif, 4 : carcinome intra-muqueux

Progression cancéreuse

- Le modèle dysplasie → CIS → cancer invasif n'est applicable qu'aux carcinomes
- Les cancers non épithéliaux sont invasifs d'emblée (sauf les mélanomes et les séminomes)

Invasion

- Propriété acquise et spécifique de la cellule cancéreuse
- Seul tissu normal ayant cette propriété : trophoblaste
- Mécanismes incomplètement connus

B- Mécanismes de l'invasion

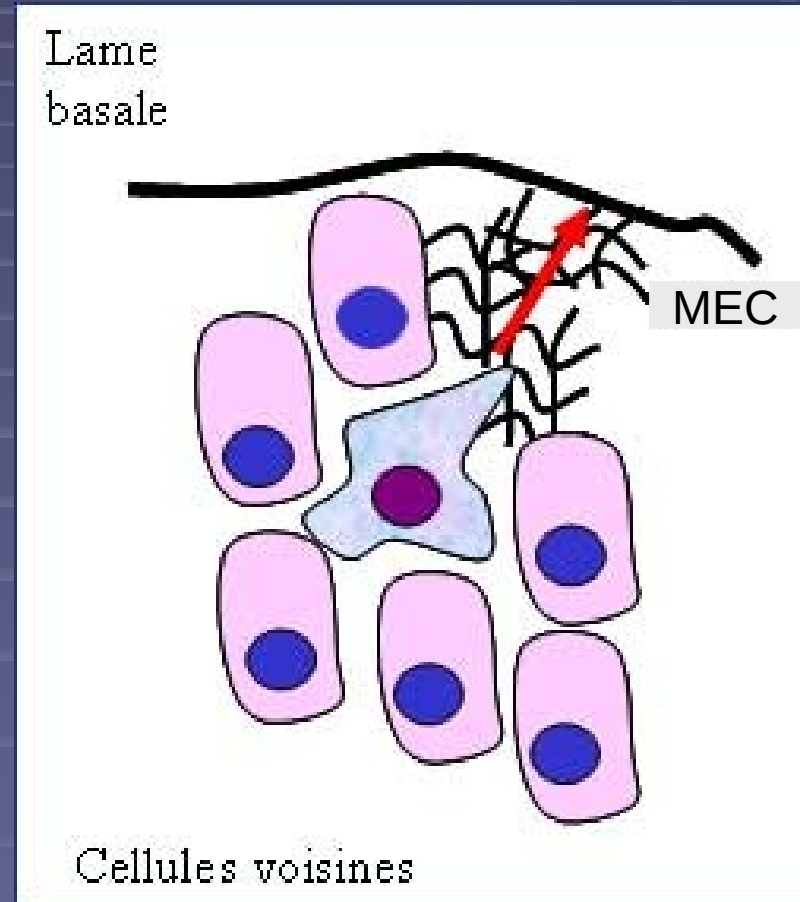
- Interaction des cellules cancéreuses avec les composants de la matrice extra-cellulaire (MEC) et notamment de la membrane basale
- Dégradation du tissu conjonctif
- Mobilisation des cellules cancéreuses
- Hypoxie et nécrose tumorale

Ancrage des cellules

- Cellules liées entre elles et la MEC par
 - Systèmes de jonction
 - Molécules d'adhésion (Cell Adhesion Molecules)

Modification de l'ancrage des cellules tumorales

- Invasion tumorale
 - Modulation d'expression des molécules d'adhésion
 - Diminution des jonctions intercellulaires
 - Rôle de la différenciation : cellules moins bien différenciées au niveau du front d'invasion



Dégradation de la MEC

- Dégradation de
 - La membrane basale
 - La MEC
- Rôle des enzymes métalloprotéases sécrétés par
 - Les cellules tumorales
 - Les cellules du stroma
- Rupture d'équilibre entre enzymes et leurs inhibiteurs

Migration des cellules cancéreuses

- Accumulation de micro-filaments sous la membrane plasmique
- Déplacements par pseudopodes
- Facteurs de mobilité et facteurs chimiotactiques
 - Produits de la dégradation de la MEC
 - Cytokines
 - Facteurs de croissance

C- Aspects pratiques

- Élaboration du stroma du cancer lors de la phase d'invasion
- **Le stroma**
 - fait partie de la tumeur
 - Lui donne sa forme macro et microscopique
- Invasion = signe de malignité +++
 - Plus de valeur que les atypies
 - S'apprécie sur biopsie ou pièce opératoire
- Invasion = risque de dissémination

D - Progression cancéreuse : invasion locale et loco-régionale

- Cancers invasifs superficiels
- Invasion de l'organe
- Extension loco-régionale

Cancers invasifs superficiels

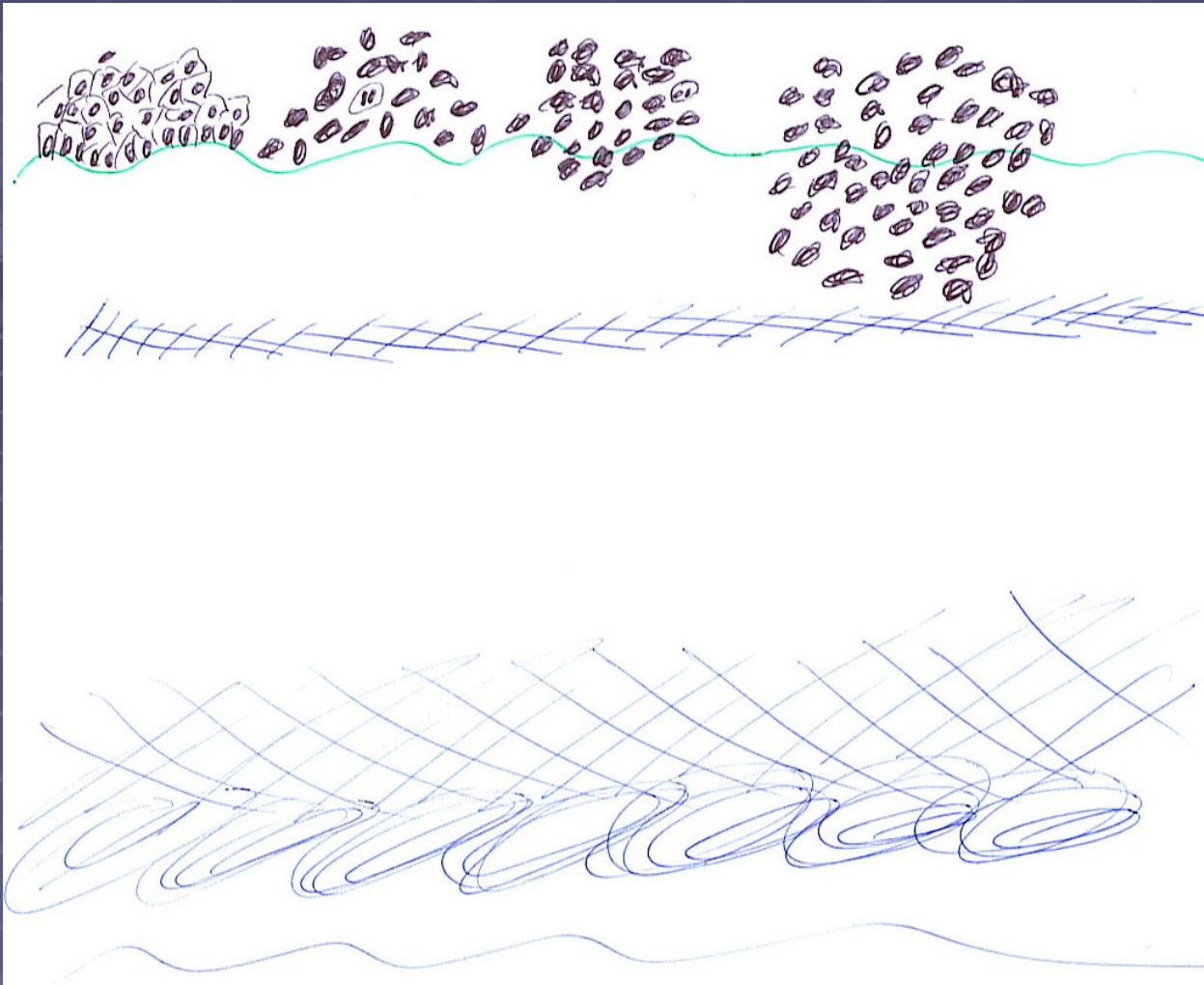
- Formes de meilleur pronostic
- **Carcinomes micro-invasifs** : envahissement de la partie superficielle du chorion
- **Carcinomes intra-muqueux** du tube digestif : envahissement de la muqueuse digestive sans franchissement de la musculaire muqueuse

1

2

3

4



Muqueuse

- Épithélium

Membrane basale

- chorion

Musculaire muqueuse

Sous-muqueuse

Musculeuse

Adventice

Paroi œsophagienne : phases initiales du cancer

1 : tissu normal, 2 : carcinome in situ : CIS

3 : carcinome micro-invasif, 4 : carcinome intra-muqueux

Invasion de l'organe

- La tumeur s'étend progressivement dans l'organe où elle naît
- Elle envahit de proche en proche les constituants de l'organe
- En utilisant les voies de moindre résistance
 - Espaces conjonctifs lâches
 - Espaces périnerveux : ex : prostate, pancréas
 - Capillaires lymphatiques et sanguins
- Les cellules cancéreuses peuvent se disperser de façon isolée à distance de la tumeur principale :
 - Explique les récurrences, les foyers secondaires
 - Justifie une exérèse large

Extension loco-régionale

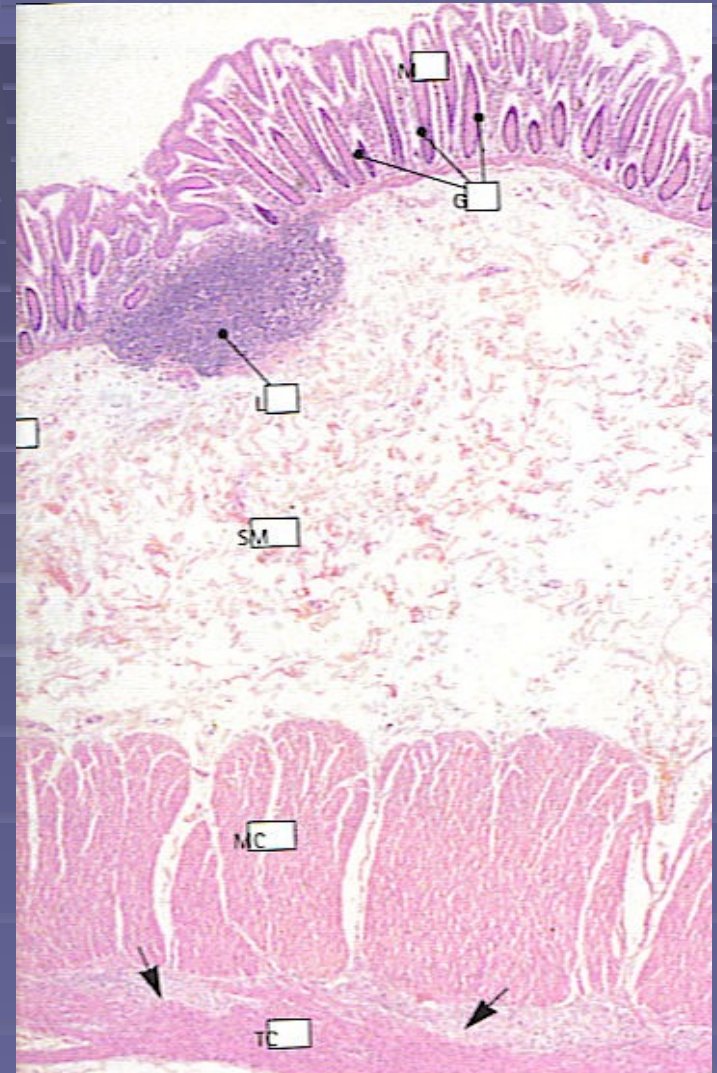
- Envahissement par contiguïté
 - Des organes voisins
 - Ex : envahissement de la rate par un cancer de la queue du pancréas
 - Ex : envahissement vésical par un cancer de l'utérus
 - Ex : envahissement de la surrénale par un cancer du rein
 - Des structures adjacentes :
 - Ex : envahissement du diaphragme par un cancer du foie
 - Ex : Envahissement de la plèvre par un cancer du poumon

Importance pronostique du niveau d'invasion

- Niveau d'invasion est précisé par l'examen anatomo-pathologique
- **Classification TNM +++**
 - T : Tumeur
 - Taille
 - Niveau d'invasion
 - T1 à T4
 - Tis pour carcinome in situ et/ou carcinome intra-muqueux
 - N : ganglions (« nodes »)
 - M : métastases

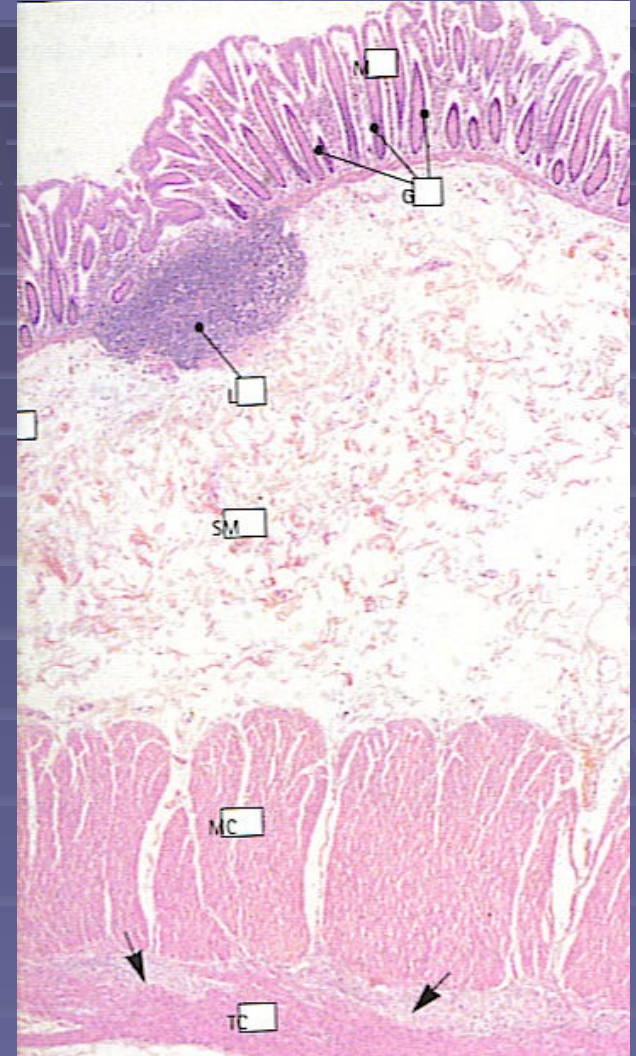
TNM : organe creux

- T est défini par l'envahissement des différents plans de la paroi
 - Muqueuse : carcinome intra-muqueux
 - Sous-muqueuse
 - Musculeuse
 - Séreuse



Exemple : cancer du côlon

- Tis : carcinome intramuqueux
- T1 : envahissement de la sous-muqueuse
- T2 : envahissement la musculuseuse
- T3 : envahissement de la sous-séreuse
- T4 : dépasse le péritoine ou envahit les organes adjacents





Carcinome invasif

TNM : organe plein

- Taille tumorale +++
- Ex : Tumeur du rein
 - T1 : tumeur \leq 7cm, intra-rénale
 - T2 : tumeur $>$ 7 cm, intra-rénale
 - T3 : envahissement de la veine rénale, de la surrénale et/ou du tissu adipeux périrénal sans franchir le fascia de Gerota
 - T4 : envahissement au-delà du fascia de Gerota

III- La phase générale du cancer : Les métastases

PLAN

A – Définition

B- Mécanismes

C- Les différentes voies de migration

D- Les aspects microscopiques

A - Metastases : définition

- Foyers cancéreux secondaires, développés à distance de la tumeur primitive
- Croissance autonome, indépendante de celle de la tumeur primitive
- Font la gravité de la maladie cancéreuse

Metastases

- Le développement de foyers cancéreux à distance fait suite à la migration de cellules cancéreuses
- Plusieurs voies de migration possibles
 - voie lymphatique
 - Voie sanguine
 - Essaimage dans une cavité naturelle

Metastases :

- Délai d'apparition variable :
 - Révélatrices : « métastase prévalente »
 - Contemporaines de la tumeur primitive
 - Au cours de l'évolution

B - Mécanismes de la dissemination

- Nombreuses étapes
- « Parcours du combattant » pour les cellules cancéreuses
- Moins d'1 cellule / 10 000 ayant quitté la tumeur primitive survivra à tous les obstacles
- Nécessité d'une adaptation de la cellule cancéreuse à son nouvel environnement

B - Mécanismes de la dissémination

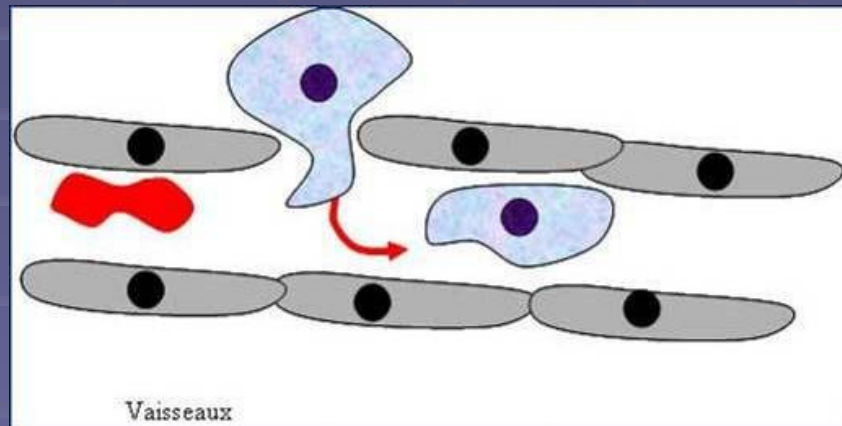
- Etapes de la dissémination :
 - Détachement cellulaire et l'invasion de la MEC
 - Intravasation : passage dans la circulation
 - Survie dans la circulation
 - Extravasation
 - Survie et prolifération dans un site étranger
- Les mécanismes moléculaires de la dissémination métastatique sont proches de ceux de l'invasion locale

Mécanismes moléculaires

- Détachement cellulaire et invasion de la MEC : mêmes mécanismes que ceux de l'invasion
 - Perte de l'ancrage cellulaire (molécules d'adhésion)
 - Protéases extracellulaires (dégradation de la MEC)
 - Facteurs de mobilité
 - Rôle majeur de l'environnement (stroma et angiogénèse)

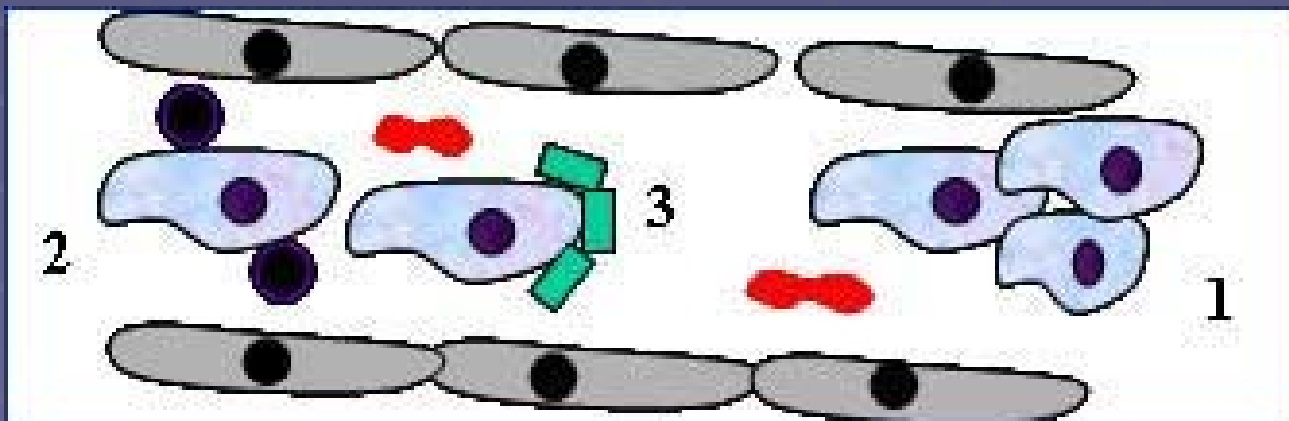
Mécanismes moléculaires

- Intravasation : passage dans le courant lymphatique ou sanguin
 - Le passage des membranes basales vasculaires fait intervenir les processus déjà décrits pour l'invasion locale



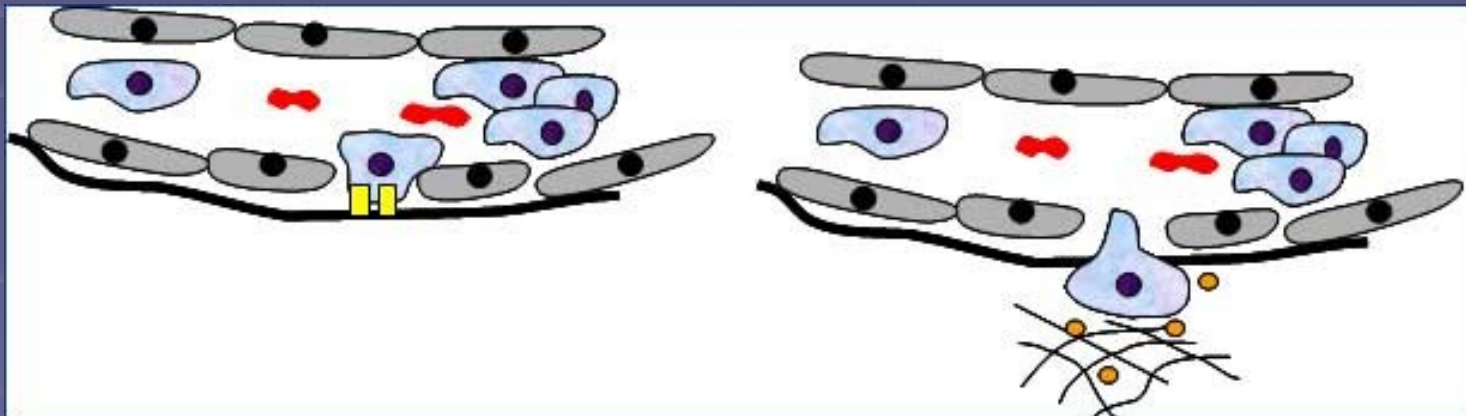
Mécanismes moléculaires

- Survie dans la circulation
 - résistance aux agressions mécaniques par agregation des cellules cancéreuses : embole néoplasique (1)
 - Agrégation plaquettaire au contact des cellules cancéreuses (3) : résistance mécanique et résistance au système immunitaire (2)



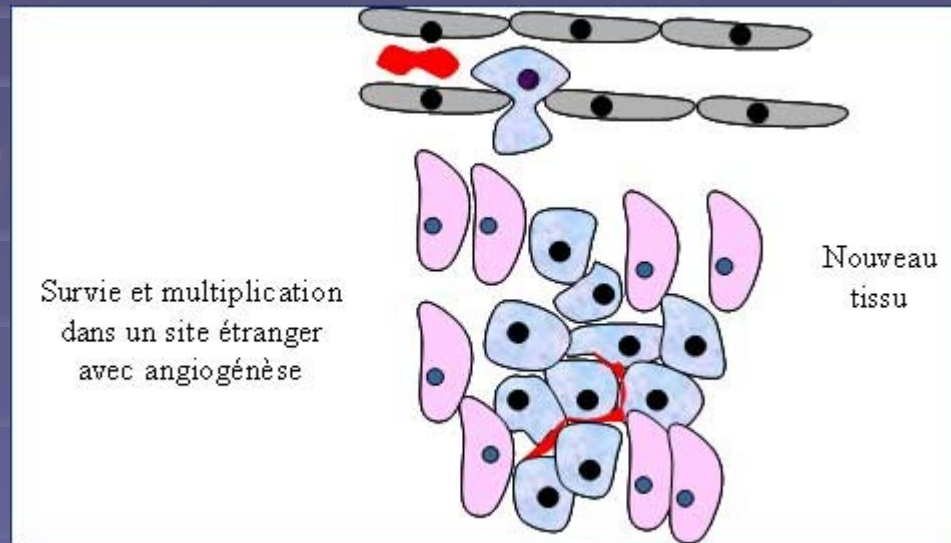
Mécanismes moléculaires

- Extravasation :
 - Adhésion de la cellule cancéreuse aux cellules endothéliales (intégrine-ligand)
 - Rétraction des cellules endothéliales
 - Fixation à la membrane basale grâce à des récepteurs
 - Perforation enzymatique de la membrane basale



Mécanismes moléculaires

- Invasion du nouveau territoire : étape limitante
 - Phénomène actif complexe
 - Peu de cellules y parviennent



Mécanismes moléculaires

- Invasion du nouveau territoire : étape limitante
 - Nécessité de **molécules d'adhésion** permettant aux cellules de s'ancrer dans le tissu
 - Nécessité de **facteurs de croissance** sécrétés par le milieu
 - Nécessité **d'échapper à la réponse immunitaire** anti-tumorale du nouveau site colonisé
 - Nécessité d'une **néovascularisation** pour les amas de plus de 5mm

Mécanismes moléculaires

- Invasion du nouveau territoire : étape limitante
 - la majorité des cellules meurent par apoptose
 - Certaines restent en dormance (pas de prolifération, pas d'apoptose)
 - Certaines donnent des micrométastases indétectables (équilibre entre prolifération et apoptose)
 - Seules une minorité de cellules donneront des métastases actives détectables

C- Les différentes voies de migration

- La voie lymphatique
- La voie hématogène
- L'essaimage dans une cavité naturelle

La voie lymphatique

- Voie la plus fréquente de dissémination des carcinomes
- Rare dans les sarcomes
- Aboutit à une métastase ganglionnaire
- Dans le site de drainage de la région atteinte

La voie lymphatique

- Ganglion sentinelle : premier relai ganglionnaire du drainage lymphatique
 - Leur étude est à la base de certains protocoles thérapeutiques
 - Curage ganglionnaire seulement si ce ganglion est envahi
 - Evite la morbidité des curages ganglionnaires (ex : lymphoedème du bras)



La voie lymphatique

- Lymphangite carcinomateuse
 - Dissemination abondante et diffuse des cellules cancéreuses dans les capillaires lymphatiques d'un organe entier
 - Ex : lymphangite carcinomateuse du poumon dans un cancer du sein

La voie hématogène

- Donne des métastases viscérales
- Répartition des métastases dépend :
 - Du drainage veineux de l'organe atteint
 - Du premier filtre capillaire à travers lequel passe le sang (poumon, foie)
 - Des affinités entre les cellules cancéreuses et certains tissus

La voie hématogène

- Exemple du cancer broncho-pulmonaire :
 - Drainage par les veines pulmonaires
 - Puis Cœur gauche
 - Grande circulation
 - Métastases ubiquitaires : os, foie, cerveau, surrénales...

La voie hématogène

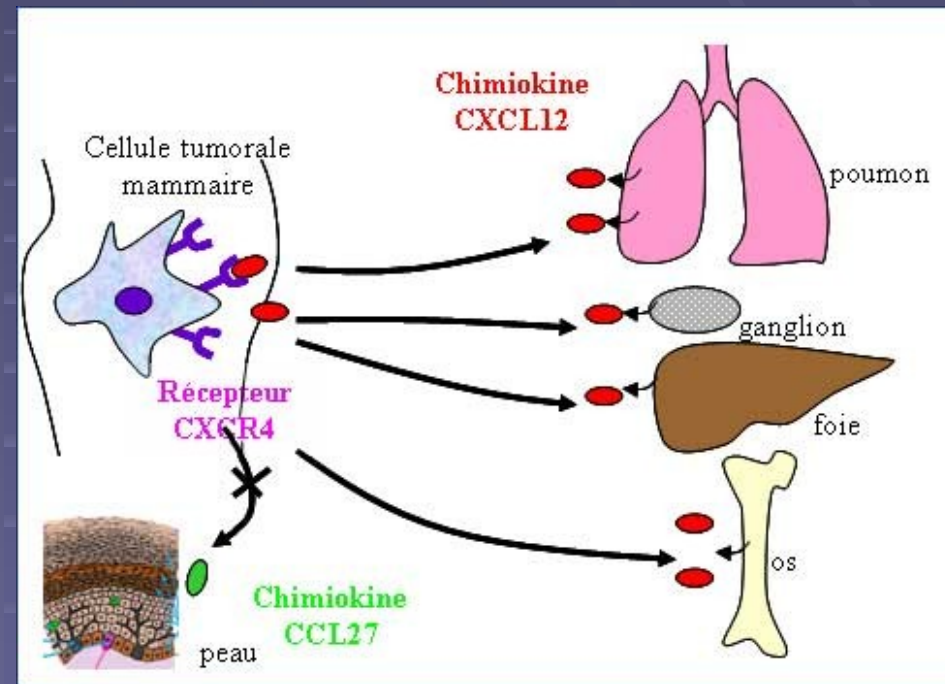
- Exemple des cancers digestifs (côlon, estomac)
 - Drainage par le système porte
 - Métastases hépatiques

La voie hématogène

- Affinités des cellules cancéreuses pour certains tissus :
 - Certains organes qui ne sont pas des filtres capillaires sont souvent le siège de métastases : os, ovaires...
 - Alors que d'autres organes très vascularisés ne sont presque jamais concernés : muscle strié, rate, thyroïde...
 - Probable rôle des chimiokines

Adressage des cellules tumorales

- Récepteurs de chimiokines en surface des cellules cancéreuses
- La liaison détermine la destination de la dissémination métastatique



Adressage des cellules tumorales

- La connaissance de ces affinités permet de définir les bilans standards de recherche de métastase

Bilan d'extension

Tumeur primitive

Broncho-pulmonaire

sein

Côlon, estomac

prostate

Thyroïde

rein

Metastases

Foie, encéphale, os, surrénale, peau

Os, poumons, plèvre, foie, péritoine

Foie, péritoine

os

Os, poumons

Os, poumons

Essaimage dans une cavité naturelle

- Péritoine, plèvre +++
- Multiples nodules tapissant la cavité
- « carcinose »
- Implantation favorisée par la stase

D- aspect microscopique des métastases

- Par rapport à la tumeur primitive la morphologie peut être :
 - Identique
 - Moins différenciée
 - Mieux différenciée (rare, surtout après radio- ou chimiothérapie)

D- aspect microscopique des métastases

- Intérêt pratique : identification du primitif en cas de métastases révélatrices
- Par argument de fréquence, la tumeur primitive est le plus souvent épithéliale (carcinome)

D- aspect microscopique des métastases

- Le plus souvent, la morphologie guide le bilan à la recherche de primitif
 - Ex : métastase formée de glandes mucosécrétantes → rechercher primitif pulmonaire ou digestif
- Apport de l'immunohistochimie
 - Mise en évidence d'antigènes spécifiques d'organe (ex : PSA pour la prostate)

D- aspect microscopique des métastases

- Le bilan radiologique et biologique mené en parallèle permet de retrouver la tumeur primitive dans la majorité des cas

D- aspect microscopique des métastases

- Parfois, aucun primitif n'est retrouvé
- Bilan exhaustif inutile
- A partir de l'histologie, essayer d'identifier les cancers pouvant bénéficier d'une thérapeutique efficace : lymphome, tumeurs germinales, cancer du sein ou de la prostate hormono-dépendants
- Pour les autres cas, le pronostic est sombre quelque soit le traitement