

HISTOIRE NATURELLE DU CANCER

Chronologie : Dysplasie → Carcinome in situ (intra épithélial, non invasif) → Invasion de la membrane basale → cancer micro invasif → Cancer invasif

Intro :

L'histoire naturelle décrite ci-dessous :

- est décrite uniquement pour les tumeurs **EPITHELIALES**
 - On ne connaît pas tous les mécanismes dans la genèse de certaines tumeurs conjonctives, lymphoïde...
- a une longueur variable selon :
 - **LES MODELES TUMORAUX** : rapide/lent
 - **L'ETAT DU PATIENT** : immunodéprimés
 - **L'ETAT PRE-CANCEREUX ET LA PHASE INITIALE DU CANCER**

I. ETATS PRECANCEREUX ET PHASE INITIALE DU CANCER

→ Etape importante à connaître selon le professeur

- **LES ETATS PRE-CANCEREUX ET LA PHASE INITIALE DU CANCER :**
C'est quoi ?
 - c'est l'ensemble des lésions qui vont précéder les lésions malignes, d'où l'intérêt de les dépister (cibles privilégiées des dépistages)
 - ce sont des **LESIONS** strictement **INTRA EPITHELIALES** c'est-à-dire que : les états précancéreux : **NE FRANCHISSENT PAS LA LAME BASALE !!**
- Rappel :
 - **LA LAME BASALE** : est une frontière entre l'épithélium et le conjonctif sous-jacent

La membrane basale est donc une **BARRIERE** entre :
ETAT PRE CANCEREUX et **CANCEREUX**

- constitue les premières étapes du développement d'un carcinome **AVANT L'INVASION**.
- C'est la succession de 2 étapes : la **DYSPLASIE** et le **CARCINOME IN SITU**

A. LA DYSPLASIE

- **LES LESIONS PRE CANCEREUSES :**
 - Ce sont des anomalies histopathologiques pouvant aboutir à l'apparition d'un cancer
 - **CERTAINES** lésions pré cancéreuses sont appelées **DYSPLASIE**
- **LA DYSPLASIE :**
 - C'est un trouble acquis de la **MULTIPLICATION** cellulaire résultant d'anomalies génétiques responsables **D'ANOMALIES DE MATURATION** cellulaire.

- Les anomalies de maturation donnent :
 - des **ANOMALIES MORPHOLOGIQUES, ARCHITECTURALES, ET CYTOLOGIQUES**.
- Les cellules dysplasiques : peuvent se transformer en cellules cancéreuses, de manière inconstante et dans un délai variable par accumulation d'autres anomalies génétiques
- Les dysplasies peuvent survenir :
 - **LORS D'ETATS INFLAMMATOIRES** : gastrite chronique, colite chronique
 - **SUR DES INFECTIONS VIRALES** : condylome du col utérin dû à HPV
 - **DANS LES TUMEURS BENIGNES** : adénome, naevus...
- Quelles sont les caractères microscopiques des dysplasies ?
 - **MITOSES EN NB AUGMENTE**
 - **AUGMENTATION DU RAPPORT NUCLEO / CYTOPLASMIQUES**
 - **ANISOCYTOSE ET ANISOCARYOSE**
 - **DIMINUTION DE LA DIFFERENCIATION** ⚡R
 - **TROUBLE DE LA POLARITE** ⚡R, **DESORGANISATION DE L'EPITHELIUM**
- Il y a # **GRADES**, selon l'intensité des anomalies dysplasiques

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

 - Le grade de la dysplasie :
 - ✓ permet l'évaluation d'un pronostic, Guider l'attitude thérapeutique
 - On qualifie les différents grades de dysplasie par différentes terminologies :
 - ✓ **DYSPLASIES LEGERES, MODEREES, SEVERES (OMS)**
 - ✓ **NEOPLASIE INTRA EPITHELIALE * DE DEGRES I, II OU III**
 - ✓ **DYSPLASIE DE BAS GRADE OU DE HAUT GRADE.**

* Néoplasie intra épithéliale : c'est une prolifération cancéreuse limitée au tissu épithélial.

B. CARCINOME IN SITU

- **CARCINOME IN SITU :**
 - = c'est une **PROLIFERATION** **INTRAEPITHELIALE** de ⚡ cancéreuse **NE FRANCHISSANT PAS LA MB BASALE !!**
 - Le carcinome in situ **N'EST PAS INVASIF, PAS DE STROMA, PAS DE METASTASE CAR ABSENCE DE VX.**
- Ou se situe les carcinomes in situ ? Localisations :
 - Col utérin, Autres muqueuses malpighiennes (ORL, oeso, vagin ...), Urothélium, Muqueuse digestive, Sein...
 - On sait définir le carcinome in situ quand la lame basale est **plane**,
 - Plane : au niveau des canaux (intra-canalaires) et malpighiennes
 - ce qui n'est pas le cas du tube digestif : donc si carcinome au niveau digestif ⇔ difficulté supplémentaire pr cancérologue

- Comment fait-on le diagnostic d'un carcinome in situ ?
 - Macroscopiques : lésions minimales ou absentes
 - Microscopiques :
 - Epaissement de l'épithélium (prolifération)
 - Anomalies des ϕ cancéreuses
 - **INTEGRITE DE LA MB BASALE**
 - **ABSENCE DE STROMA**
- Comment étudie-t-on le carcinome in situ ?
 - **SUR TOTALITE DE LA LESION**, donc sur pièce d'exérèse
 - **SUR BIOPSIE** : « carcinome in situ dans la limite du matériel examiné »
 - **SUR ECHANTILLON CYTOLOGIQUE**, la nature invasive/ou non ne peut pas être précisée !!!

Les carcinomes in situ sont difficiles à distinguer des dysplasies sévères, ce qui n'a pas de conséquence pratique car le TTT sera le même.

- Le CIS peut rester NON INVASIF pendant plusieurs années :
 - il évolue généralement vers le carcinome invasif.
 - C'est un cancer de **BON PRONOSTIC**, où le **DEPISTAGE** est très +++.
 - Le TTT local et limité permet une **GUERISON POSSIBLE**.

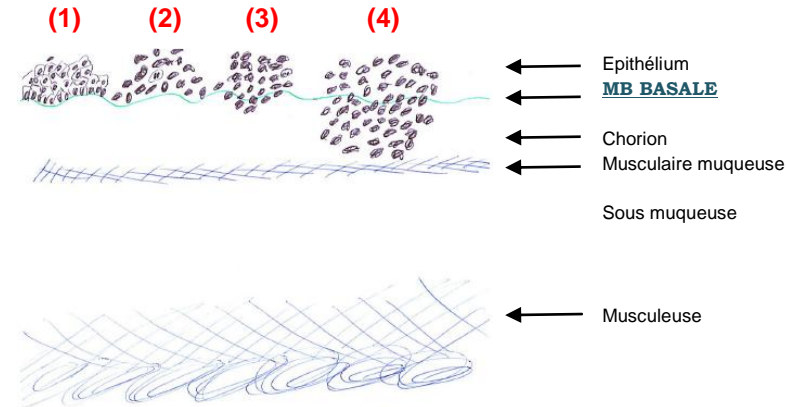
Le schéma « dysplasie → Carcinome in situ → carcinome invasif » n'est attribuable qu'aux carcinomes. Les cancers non épithéliaux sont invasifs d'emblée (sauf les mélanomes et les séminomes)

II. PHASE LOCALE DU CANCER : L'INVASION

A. GENERALITES

- Les Différentes étapes de l'invasion :
 - (1) Au départ épithélium normal soutenu par sa mb basale
 - Dysplasie puis
 - (2) **CARCINOME IN SITU**
 - Phase invasive : dès que **la mb basale est franchie** :
 - (3) **CARCINOME MICRO INVASIF** = l'invasion n'intéresse que la partie superficielle du TC qui est sous la membrane basale
 - (4) **CARCINOME INTRA MUQUEUX** = le carcinome est localisé dans l'épaisseur de la muqueuse **sans franchir la musculaire muqueuse**.
 - **CARCINOME INVASIF** = quand il **franchit la musculaire muqueuse**.
- L'invasion :
 - c'est une propriété **acquise** (anomalies génétiques) et **spécifique** de la ϕ cancéreuse

NB : normalement seuls les trophoblastes ont cette propriété là



B. MECANISMES DE L'INVASION

1. ANCRAGE DES ϕ TUMORALES

- A l'état normal il existe des **SYSTEMES DE JONCTION ENTRE LES ϕ** : *desmosomes, molécules d'adhésion CAM...*
- Pendant l'invasion tumorale il y a perte de l'expression de ces systèmes → ↓ des jonctions → **PERTE DE L'ANCRAGE ϕ R**.
- Qd la cellule se différencie : elle a tendance à **perdre ses systèmes d'adhésion**. ⇒ **LA PERIPHERIE DE LA TUMEUR (= FRONT D'INVASION) est moins bien différenciée** que le **CŒUR DE LA TUMEUR**.

2. DEGRADATION DE LA MATRICE EXTRA CELLULAIRE

- Les ϕ cancéreuses vont d'abord **DEGRADER LA MB** puis elles vont **DEGRADER LA MEC** pour continuer leur invasion des tissus.
- Ces dégradations sont dues à une enzyme : **LA METALLOPROTEASE** sécrétée par les ϕ cancéreuses et les ϕ du stroma (apparaît avec le carcinome invasif).
- C'est la **RUPTURE D' EQUILIBRE ENTRE LES SECRETIONS D'ENZYMES ET D'INHIBITEUR** qui aboutit à la destruction de la MEC.

3. MIGRATION DES ϕ CANCEREUSES

- Il y a une **MOBILISATION DE MFILAMENTS SOUS LA MB** qui forment des **PSEUDOPODES**. Ces pseudopodes permettent la migration des ϕ cancéreuses.
- La migration est induite par des **FACTEURS DE MOBILITES** et des **FACTEURS CHIMIOTACTIQUES** qui sont :
 - des produits de la dégradation de la MEC
 - des cytokines
 - des facteurs de croissance.

C. ASPECTS PRATIQUES

- ; le stroma n'apparaît que qd le carcinome est invasif !
- **LE STROMA :**
 - Fait partie de la tumeur
 - Le stroma est le **tissu de soutien** de la tumeur
 - Les moyens thérapeutiques vont être en majorité dirigés contre celui-ci
 - c'est une manière indirecte de combattre la tumeur
 - Lui donne sa forme macro et microscopique :
 - Donne une palpation dure (car présence de fibres)
 - Une consistance collante
- **L'INVASION :**
 - C'est un **Critère de malignité** très+++ (plus +++ que les atypies C/N)
 - On l'apprécie sur **BIOPSIE OU PIÈCE OPÉRATOIRE = EXAMEN HISTOLOGIQUE** (et non pas sur **examen cytologique**)
- Le carcinome invasif est en contact avec le TC il y a dc des vx → risque de dissémination !

D. INVASION LOCALE ET LOCO-REGIONALE

1. CANCERS INVASIFS SUPERFICIELS = INVASION LOCALE

- Ces cancers ont un bon pronostic. On en distingue 2 types :
 - **LE CARCINOME MICRO-INVASIF**
 - envahissement de la **partie superficielle du chorion**
 - **LE CARCINOME INTRA-MUQUEUX**
 - Envahissement de la **muqueuse** mais franchit pas la musculaire muqueuse
- Ces deux carcinomes ont un risque métastatique (car il y a des vx ds la muqueuse).

2. INVASION DE L'ORGANE = INVASION LOCO-REGIONALE

- La tumeur s'étend de **proche en proche** ds l'organe où elle naît. Pour cela elle utilise les voies de moindre résistances :
 - **ESAPCES CONJONCTIFS LACHES**
 - **ESPACES PERINERVEUX** (prostate, pancréas)
 - **CAPILLAIRES LYMPHATIQUES ET SANGUINS** (stroma +++ car les vs et néoformés et dc plus fragiles)
- Ainsi les ç cancéreuses vont se **dispenser de façon isolée à distance de la tumeur principale**, ce qui explique les **foyers secondaires**, et les **récidives**. C'est pourquoi l'exérèse est large (5cm).

3. EXTENSION LOCOREGIONALE

- C'est l'envahissement **par contiguïté** :
 - **DES ORGANES VOISINS**
 - envahissement de la rate par K de la queue du pancréas, ou vésical par K de l'utérus, ou surrénal par K du rein
 - **OU DES STRUCTURES ADJACENTES**
 - Envahissement du diaphragme par K du foie, plèvre par K du poumon.
- Le pronostic est bcp plus sévère mais le TTT par chirurgie reste possible
 - spléno-pancréatectomie ds l'envahissement de la rate par K du pancréas

4. IMPORTANCE PRONOSTIQUE DU NIVEAU D'INVASION

- Le niveau d'invasion est déterminé avec l'**examen anapath**
- Le niveau d'invasion est compris dans la classification TNM :
 - **T = TUMEUR** : taille, niveau d'invasion de 1 à 4.
 - Tis pour carcinome in situ et/ou intra muqueux
 - **N = GANGLIONS** (nodes)
 - **M = METASTASES**
- **TNM Pour les organes creux :**
 - la classification se fera selon les **plans de la paroi envahie** :
 - muqueuse, sous muqueuse, musculaire, séreuse ...
- **TNM Pour les organes pleins :**
 - La classification se fera selon la **taille de la tumeur** car il n'y a plus de couches.

III. PHASE GENERALE DU CANCER : LES METASTASES

A. DEFINITION

- **LES METASTASES :**
 - C'est un foyer cancéreux **SECONDAIRE** développé à **DISTANCE** de la tumeur primitive. Il a une croissance **AUTONOME, INDEPENDANTE** de celle de la tumeur primitive
 - C'est la dissémination d'un processus tumoral par voie sanguine, lymphatique ou par les cavités naturelles.
- L'absence ou la présence de métastases est un facteur important dans la **prise en charge** du malade. Les métastases font la **gravité** de la maladie cancéreuse.
- Le processus de métastases fait appel à un mécanisme de migration des cellules cancéreuses, mais aussi à un mécanisme de greffe des cellules cancéreuses dans les organes filtres (ex : ganglions lymphatiques, le foie, les poumons)
- Il n'y a pas de métastase au niveau du muscle (car acide, et Po2 faible)

- Les bonnes conditions à une propagation métastatiques sont : *le réseau, le filtre sur le réseau, les conditions métaboliques locales*
- Le délai d'apparition des métastases est variable :
 - **REVELATRICE : « METASTASE PREVALENTE »**
 - La métastase est symptomatique **avant** le foyer primitif
 - **CONTEMPORAINE DE LA TUMEUR PRIMITIVE**
 - Le diagnostic de la métastase est posé en même temps que celui de la tumeur primitive
 - **AU COURS DE L'EVOLUTION**
 - Au cours de l'évolution de la tumeur primitive

B. MECANISMES DE DISSEMINATION

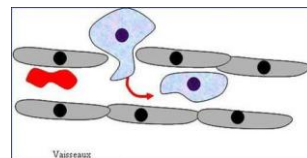
- La dissémination se fait en de nombreuses étapes :
 - *trouver une voie, trouver un auxiliaire pour faire la brèche dans les passages les plus difficiles, acquisition de la capacité de migration (cytokine, EGFR, facteur de croissance), non détruites dans les voies (grâce aux plaquettes), un environnement favorable....*
- moins d'une ϕ sur 10000 ayant quitté le foyer primitif donnera une métastase. La ϕ cancéreuse doit s'adapter à son nouvel environnement.
- Les mécanismes moléculaires de la **dissémination métastatiques** sont proches de ceux de l'**invasion locale**
- Les étapes de la dissémination :

1- DETACHEMENT ϕ R ET INVASION DE LA MEC

- mm mécanismes que l'invasion
- **Perte de l'ancrage cellulaire** (molécule d'adhésion)
- **Protéases extracellulaire** (dégradation de la MEC)
- facteur de mobilité
- Rôle majeur de l'**environnement** (stroma et angiogénèse)

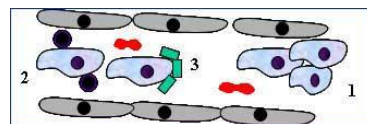
2- INTRAVASATION :

- passage du milieu interstitiel \rightarrow dans la **lymphe** ou le **sang** (passage des mb basales vasculaires :cf invasion)



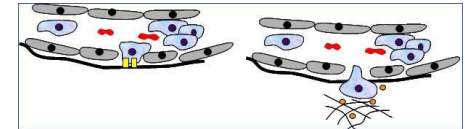
3- SURVIE DS LA CIRCULATION :

- Résistance aux agressions mécaniques par agrégation des ϕ cancéreuses : **embolie néoplasique** (1)
- Agrégation plaquettaire au contact des ϕ cancéreuses (3) : résistance mécanique et résistance au système immunitaire (2)



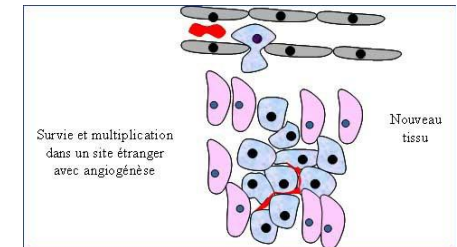
4- EXTRAVASATION :

- passage du sang/ lymphe \rightarrow **milieu interstitiel**
- Adhésion de la ϕ cancéreuse aux ϕ endothéliales (intégrine-ligand)
- Rétraction des ϕ endothéliales
- Fixation à la **mb basale** grâce à des Rc
- Perforation enzymatique de la MB



5- INVASION DU NOUVEAU TERRITOIRE : ETAPE LIMITANTE

- C'est un phénomène **actif complexe**. Peu de ϕ y parviennent
- L'invasion nécessite :
 - DES MOLECULES D'ADHESION** permettant aux ϕ de s'ancrer dans le tissu,
 - DES FACTEURS DE CROISSANCE** sécrétés par le milieu,
 - D'ÉCHAPPER A LA REPOSE IMMUNITAIRE** anti tumorale du nouveau site colonisé,
 - D'UNE NEOVASCULARISATION** pour les amas de plus de 5mm.



\rightarrow Une **minorité** de ϕ donneront une métastase active détectable (1/10 000), la majorité meurent par **apoptose**, certaines restent en **dormance**, et d'autres donnent des métastases indétectables (équilibre entre prolifération et apoptose).

C. LES DIFFERENTES VOIES DE MIGRATION

1. VOIE LYMPHATIQUE

- C'est la voie **la plus fréquente** de dissémination des **CARCINOMES** (rare ds les sarcomes) ;
- elle aboutit à une **METASTASE GANGLIONNAIRE** dans le site de **drainage de la région atteinte**.
- **GG SENTINELLE**= 1^{er} relai ganglionnaire du drainage lymphatique.
 - S'il est envahi \rightarrow curage ganglionnaire
- **LYMPHANGITE CARCINOMATEUSE** = c'est la dissémination abondante et diffuse des ϕ cancéreuses dans les capillaires lymphatiques d'un organe entier.
 - Exemple : *lymphangite carcinomateuse du poumon dans un cancer du sein*

2. VOIE HEMATOGENE

- La voie hématogène va donner des **METASTASES VISCERALES**.
- La répartition des métastases dépend :
 - **DU DRAINAGE VEINEUX DE L'ORGANE ATTEINT**
 - **DU 1^{ER} FILTRE CAPILLAIRE** à travers lequel passe le sang (poumon, foie)
 - **DES AFFINITES ENTRE C⁺ ET CERTAINS TISSUS** :
 - certains organes qui ne st pas des filtres capillaires st svt le siège de métastases = *os, cerveau, ovaies...*
 - Alors que d'autres très vascularisés ne st presque jamais concernés : *muscle strié, rate, thyroïde...*
 - Cela est probablement dû aux **cytokines**.
- *Exemples :*
 - *K broncho-pulmonaire*= Veine Pulmonaire → Cœur Gauche → gde circulation → **Métastases ubiquitaire** (*os, foie, cerveau, surrénales..*)
 - *K digestif (colon, estomac)*= drainage système porte → **métastase hépatique**
- Adressage des c⁺ tumorales :
 - Les c⁺ cancéreuses possèdent des **RC DE CHIMIOKINES** sur leur surface
 - La liaison des chimiokines aux Rc détermine la **DESTINATION DE DISSEMINATION METASTATIQUE**.
 - C'est la connaissance de ces affinités qui permet de définir des bilans standards de recherche de métastase.
- Bilan d'extension :

| T primitive | Métastase |
|--------------------|-----------------------------------|
| Broncho-pulmonaire | Foie,encéphale,os, surrénale,peau |
| sein | Os poumon, plèvre,foie,péritoine |
| Colon,estomac | Foie,péritoine |
| prostate | Os |
| Thyroïde | Os, poumon |
| Rein | Os, poumon |

3. ESSAIMAGE DIRECT DANS UNE CAVITE NATURELLE

- Qd la tumeur tombe directement dans une cavité naturelle → **plèvre, péritoine+++**.
- Ce qui forme de petits nodules qui tapissent la cavité. On parlera de « **carcinose** »
- *NB : l'implantation est favorisée par la stase.*

D. ASPECT MICROSCOPIQUE DES METASTASES

- Les métastases peuvent être **identiques, moins différenciées, ou mieux différenciées** que la tumeur primitive.
- Les métastases révélatrices permettent parfois **D'IDENTIFIER LES TUMEURS PRIMITIVES** (qui st le +svt d'origine épithéliales=carcinomes)
- Le plus souvent la morphologie de la métastase guide le bilan à la recherche de primitif.
 - *Ex : métastase formée de glandes muco sécrétante → rechercher primitif pulmonaire ou digestif*
- **QUE PERMET L'APPORT DE L'IMMUNOHISTOCHEMIE ?**
 - Elle permet la mise en évidence **d'antigène spécifique** d'organes
 - Ex PSA = prostate
- En règle générale le **BILAN RADIOLOGIQUE** et **BIOLOGIQUE** permettent en parallèle de retrouver la tumeur primitive.
- Mais parfois aucun primitif n'est trouvé, un bilan exhaustif est inutile.
- A partir de l'histologie on essaie d'identifier les cancers pouvant bénéficier d'une thérapeutique efficace : *lymphomes, T germinales, K du sein ou prostate hormono dependante.*
- Pour les autres cas le pronostic est mauvais qqe soit le TTT.

EXEMPLES :

I. ETATS PRECANCEREUX ET PHASE INITIALE DU CANCER

A. LA DYSPLASIE

AU NIVEAU DU COL DE L'UTERUS :

- HPV intégré dans le noyau
- Les cellules cancéreuses sont **moins matures** que les saines :
Les cellules cancéreuses produisent donc moins de glycogène, et le stocke moins dans leur cytoplasme

Le **lugol** ne marquent pas les cellules cancéreuses, on a donc une cartographie des lésions utérines :
 • Cellules cancéreuses : non iodées
 • Cellules saines : iodées
 Dans le col de l'utérus le nombre de couches cellulaires est augmenté

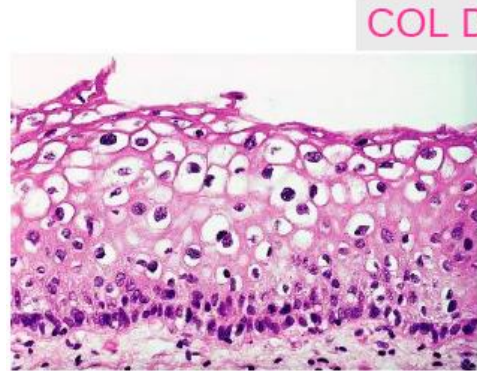
condylome sans dysplasie

Les papilloma virus peuvent entraîner un **condylome**. Un condylome c'est :

- Une lésion en relief au niveau du col utérin
- Une invasion gigantesque au niveau de la peau
- Une crête de coq au niveau du sexe masculin

Ici, c'est un **condylome** parce qu'il y a :

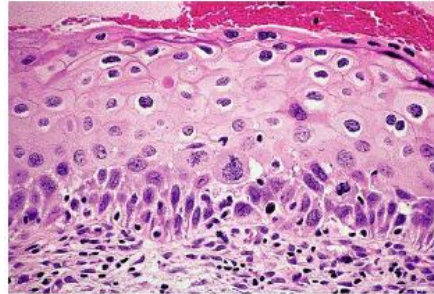
- Des grosses cellules **blanches polynucléaires** liées à une prolifération du virus,
- ainsi que de la **kératine** sur le col



dysplasie légère = atypie BASALE

Ici, c'est une dysplasie légère parce qu'il y a :

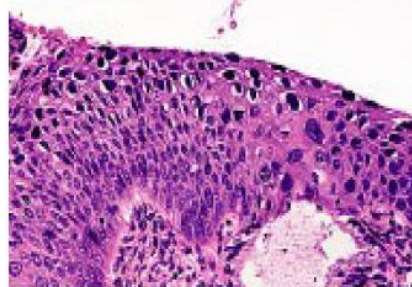
- cellules **blanches polynucléaires**
- au niveau de la lame basale, des cellules plus volumineuses adoptant une distribution irrégulière : **MODIFICATION ARCHITECTURALE**
- col inflammatoire : lymphocyte
- les modifications = 1/3 de l'épaisseur du col



dysplasie sévère : atypie sur TOUTE la hauteur

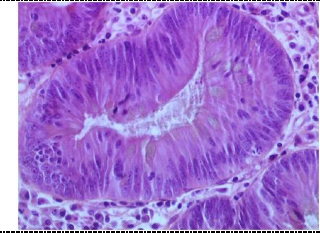
Ici, c'est une dysplasie sévère, parce qu'il y a :

- au milieu, les cellules sont toutes petites **avec peu de cytoplasme** (soit peu de glycogène)
- noyau **irréguliers**
- mitose **éloignée** de la lame basale (signe très anormal)
- maturation partielle en surface entre le condylome et la dysplasie sévère : 8/10 ans d'évolution



GLANDE DYSPLASIQUE DANS UN ADEMONE COLIQUE

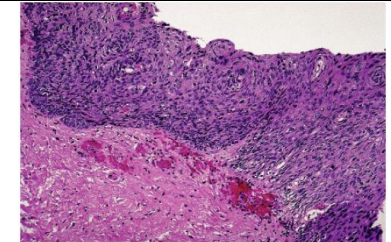
- Petite modification architecturale
- Persistance épaisse de mucus
- **La lame basale est définie** → donc **pas d'invasion**
- La dysplasie est donc **légère**



B. CARCINOME IN SITU

Au niveau du vagin

- Forte extensions en arbre superficiel
- **Pas d'atteinte de la lame basale**
-

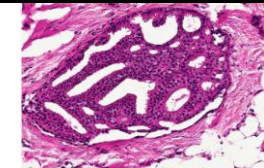


au niveau du sein

deux types de cancers :

- Glandulaires
- Galactoforiques (90 % KC seins) : où lame basale est **plane**, donc faciles à caractériser

La cytologie va louper un élément fondamental : la qualité de la lame basale
Pour l'étudier : il faut prélever toute la lésion (chirurgie complète).



II. PHASE LOCALE DU CANCER : L'INVASION

- TNM pour les organes creux :

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

