UE 2 – Cancérologie
Pr Pierre Bedossa
Mardi 8 octobre 2013, 10h30-12h30
Ronéotypeur : Julien Bellier
Ronéoficheur : Karl Goetze

Cours n°6 :
Des états précancéreux au cancer métastatique
Histopathologie de l'histoire naturelle des cancers

Introduction

A – Histoire du développement d'un cancer

B – Mort cellulaire et transformation néoplasique

Phase locale

A – Le rôle de la membrane basale

B – Les lésions précancéreuses

C – La dysplasie

D – Carcinome in situ

Phase locorégionale

A – Caractéristiques cellulaires de la phase locorégionale

B – Croissance tumorale

C – Classification des tumeurs selon leur gravité

Phase de généralisation

A – Circuits de dissémination

B – Cellules tumorales circulantes

Formation de métastases

A – Apparition des métastases

B – Potentiel métastatique

C – Localisation des métastases

D – Métastases ganglionnaires

Introduction

A – Histoire du développement d'un cancer

Le développement d'un cancer, qui se fait sur **plusieurs années**, passe par différentes étapes principales :

- La **transformation néoplasique** d'une cellule normale en une cellule néoplasique
- **L'expansion clonale** de la cellule cancéreuse
- La **croissance locale** de la masse tumorale
- **L'envahissement locorégional** par le tissu cancéreux
- La **dissémination** des cellules cancéreuses **à distance** du foyer tumoral initial
- La formation de **foyers tumoraux secondaires**, que l'on appelle les **métastases**

Tous ces évènements n'ont **pas nécessairement de retentissement clinique**.

Ces six étapes peuvent au final se résumer en quatre phases :

❖ **Phase locale :** Au sein d'un tissu *(épithélium par exemple)*, une cellule va se **transformer** et devenir **néoplasique**, mais sa prolifération va se limiter au tissu **où elle a pris naissance**.

- On parle de lésions de **dysplasie**, **d'étape pré-néoplasique ou** encore de **carcinome *in situ***

❖ **Phase locorégionale :** Les cellules tumorales vont infiltrer et dépasser l'organe où elles sont apparues, puis envahir le **tissu conjonctif sous-jacent**, et éventuellement atteindre les **vaisseaux**.

❖ **Phase de généralisation :** Il s'agit d'une **diffusion** des cellules tumorales entrées dans le flux circulatoire **à distance** de leur lieu de formation

❖ **Métastases :** Les cellules tumorales s'arrêtent, sortent des vaisseaux et forment une **deuxième tumeur** très ressemblante à la tumeur primitive, mais **sans connexion topographique**.

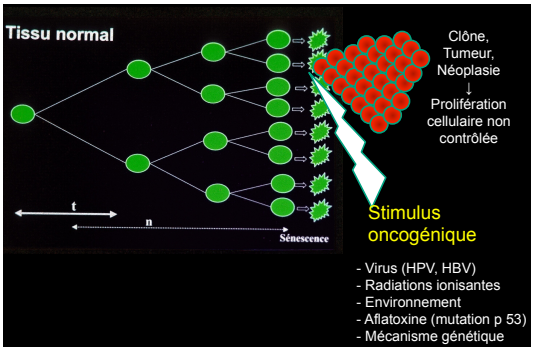
B – Mort cellulaire et transformation néoplasique

Une cellule somatique, dans n'importe quel tissu, voit sa prolifération contrôlée par les différentes étapes du cycle cellulaire. Elle peut se diviser en cellules filles, qui pourront elles-mêmes se diviser, etc…
Cependant, le nombre de cycles de division est **limité** puisque les cellules ne peuvent pas toutes se multiplier infiniment.
Lorsqu'elles vieillissent, elles entrent dans un état que l'on appelle la **sénescence**, puis finissent par mourir par **apoptose**.

Ces deux phénomènes constituent un **mécanisme de protection contre la cancérogenèse**.

En effet, au fur et à mesure des divisions cellulaires, les cellules accumulent dans leur patrimoine un certain nombre **d'altérations génétiques** qui, si elles étaient maintenues, permettraient le développement du cancer.

Dans certaines circonstances, les cellules possédant des altérations génétiques ne sont pas entrer en sénescence. Sous l'effet de **stimuli oncogéniques**, elles vont proliférer pour donner un clone néoplasique.



Ces stimuli sont de nature extrêmement variable :

- **Virus** : HPV *(Human Papilloma Virus)*, HBV *(Hépatite B)*
- **Radiations ionisantes**
- **Environnement**
- **Aflatoxine** *(mutation de p53)*
- Mécanismes **génétiques**

Les stimuli oncogéniques permettent donc aux cellules de devenir **indépendantes des mécanismes de régulation du cycle cellulaire.**

La phase locale

A – Le rôle de la membrane basale

La **membrane basale** sépare les cellules épithéliales du **tissu conjonctivo-vasculaire sous-jacent**.
C'est une structure **très solide** jouant à la fois un rôle **structural** et rôle de **barrière physiologique**.
Elle est **très importante** car elle limite le clone néoplasique dans le tissu où il a pris naissance, empêchant en particulier que les cellules entrent dans les vaisseaux *(et donc le développement de métastases)*.

La phase locale correspond donc à un état **strictement intratissulaire** de la carcinogenèse.

B – Les lésions précancéreuses

Histologiquement, la phase locale correspond à différentes lésions :

- Lésions *(ou état)* **précancéreux**
- Tumeurs **bénignes**
- **Dysplasies**

Il est important de comprendre que quelque soit le type de lésion, on se trouve au **stade intra-épithélial**.

Une **lésion précancéreuse** est une lésion **focale ou diffuse**, **bénigne**, non cancéreuse mais qui **prédispose à l'apparition d'un cancer** avec une **fréquence variable** (plus élevée qu'au sein d'un tissu normal).

- Constamment : **Maladie génétique** *(polypose adénomateuse familiale, xeroderma pigmentosum)*
- Souvent : Maladie ou lésion **acquise** *(kératose actinique, rectocolite ulcéro-hémorragique)*
- Rarement : **Lésion à risque** *(atrophie gastrique, cystite billarzienne, cirrhose…)*

Il ne s'agit pas de cancers mais de lésions qu'il est important de **dépister** et de **traiter** afin d'éviter l'apparition d'un cancer.

Exemple de la cirrhose :
C'est une maladie inflammatoire du foie entrainant une modification de l'architecture hépatique, et qui peut évoluer vers un cancer.

- 80% des cancers primitifs du foie se développent à partir d'une cirrhose.
- 1 à 3% des cirrhoses évoluent vers un cancer du foie

Toutes les maladies inflammatoire du foie *(quelle qu'en soit l'étiologie : alcool, virus, auto-immun)* évoluent vers la cirrhose.

C – La dysplasie (ou néoplasie intra-épithéliale)

Ce type de lésion n'est **pas repérable à l'échelle macroscopique**. En revanche, on retrouve des lésions au niveau de **l'organisation des tissus**.

La **dysplasie** est un trouble **acquis** résultat **d'anomalies moléculaires** qui altèrent le contrôle de la **prolifération** cellulaire et sont responsable **d'anomalies de maturation** cellulaire.

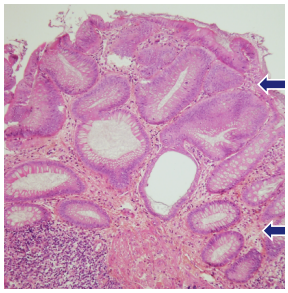
Elle entraîne une lésion d'un revêtement tissulaire qui va présenter des anomalies **histologiques** et **cytologiques** le rapprochant plus ou moins d'un cancer

- **Désorganisation**
- **Atypies cytonucléaires**

/!\ Il n'y a pas de franchissement de la membrane basale /!

La dysplasie peut apparaître en tant que complication de :

- Un **état inflammatoire chronique** : Gastrite chronique atrophique, endobrachyœsophage, MICI
- Une **infection virale** : Condylomes à papillomavirus au niveau du col utérin
- Une **tumeur bénigne** : Adénome du colon



Coupe histologique d'un adénome du colon :
La flèche du bas correspond à des glandes normales.
Si on regarde la flèche du haut, on voit que les glandes sont plus sombres et ont perdu leur capacité de muco-sécrétion *(même si elles relativement organisées)*.
Il s'agit d'une dysplasie.

Les dysplasies sont **plus ou moins sévères**. On utilise **différentes terminologies** pour qualifier les différents grades de dysplasie :

- Dysplasie **légère**, **modérée** et **sévère** *(OMS)*
- Dysplasie **de bas grade** et de **haut grade**
- Néoplasie intra-épithéliale de **grade I, II et III**

Plus la dysplasie est **sévère**, plus le risque de **transformation en cancer** *(passage du stade local au stade loco-régional)* est **élevé.**
Ainsi, la plupart des dysplasies de bas grade **régressent** ou se **stabilisent**, alors que la plupart des dysplasies de haut grade **régressent** ou se **cancérisent**.

D – Carcinome *in situ*

Un **carcinome *in situ*** correspond à une prolifération de **cellules épithéliales cancéreuses** intéressant **toute la hauteur** de l'épithélium mais qui **ne franchit pas la membrane basale** *(→ Pas d'envahissement du TC)*.
Il est important de **dépister** ces lésions *(examen cytologique ou histopathologique)* pour traiter et **limiter la progression** du cancer.

Le diagnostic de carcinome *in situ* est très important pour établir un **pronostic** car à ce stade, **aucune métastase ne s'est constituée**.
Le traitement peut donc être **local et limité → guérison quasi-constante** après traitement

Un carcinome *in situ* non traité peut demeurer **non-invasif** pendant plusieurs années, mais peut aussi évoluer **spontanément** *(très grande majorité des cas)* vers un **carcinome invasif** ➔ Passage en phase locorégionale

La phase locorégionale

A – Caractéristiques cellulaires de la phase locorégionale

Contrairement à la phase locale, il y a désormais **infiltration du tissu conjonctif sous-jacent.** Le passage en phase locorégionale nécessite que les cellules tumorales acquièrent un certain nombre de **nouvelles propriétés biologiques :**

Destruction de la membrane basale et de la MEC	◆ Production **d'enzymes spécifiques** pour détruire la MEC et la membrane basale → **Métalloprotéases** → Ce sont les seules enzymes susceptibles de détruire le collagène et les membranes basales
Perte des connexions	◆ Nécessité de **perdre les contacts intercellulaires** et les **jonctions** avec le milieu **extracellulaire** pour migrer et infiltrer le tissu normal → **Perte** de jonctions **homotypiques** *(cadhérine, cathénine)* → **Gain** de jonctions **hétérotypiques** *(intégrines)* ◆ La perte de l'expression des jonctions homotypiques est associée à une progression tumorale *(capacités de mobilité et d'invasion)*
Angiogenèse tumorale	◆ La croissance tumorale nécessite le développement d'une **vascularisation propre** à la tumeur, afin de permettre sa **croissance** *(apport en oxygène et en métabolites)*. ◆ L'angiogenèse se fait à partir des **vaisseaux normaux péri-tumoraux.** ◆ Cela **facilité également la dissémination** des cellules tumorales, les néo-vaisseaux étant **plus perméables** ◆ La présence d'un angiogenèse est un **facteur pronostic péjoratif** sur la survie de nombreux cancers *(mais c'est aussi une bonne cible thérapeutique)* ◆ Lors de sa croissance, la tumeur émet des **facteurs de croissance** *(VEGF +++)* qui vont favoriser l'apparition de nouveaux vaisseaux à partir des vaisseaux normaux. ◆ Ce phénomène concerne également les **vaisseaux lymphatiques** → **Lymphangiogenèse**
Stroma tumoral	◆ Dès lors que la tumeur atteint un certain volume, elle s'accompagne d'un **tissu conjonctif propre** que l'on appelle **stroma**. → Tissu conjonctif **nourricier** des cellules tumorales, il comporte les **néo-vaisseaux** ◆ Il permet aux vaisseaux de **s'organiser dans l'espace** et aux cellules de recevoir **l'oxygène** et les **métabolites** dont elles ont besoin. ◆ Le stroma est un tissu **non cancéreux** **Le cancer est donc formé par l'ensemble cellules tumorales + stroma**

B – Croissance tumorale

Durant la phase locorégionale, la tumeur **s'étend progressivement** dans l'organe où elle est née, puis elle **envahit les différents constituants** de proche en proche.
Lorsque la tumeur touche un organe plein, elle forme un **masse expansive**, ce qui entraine un **syndrome compressif**.
Lorsqu'elle touche un organe creux, elle envahit les **différents plans de la paroi**.

L'expansion de la tumeur est risquée puisqu'elle peut entrainer :
- Une compression locale
- Une obstruction *(dans le cas d'un organe creux)*
- Une diffusion à distance

C – Classification des tumeurs selon leur gravité

1) Tumeur bénigne, tumeur maligne

Tumeur bénigne	Tumeur maligne
◆ Cellule ressemblant à la cellule normale ◆ Noyau régulier ◆ Chromatine homogène ◆ Mitoses rares et normales	◆ Cellule ressemblant peu ou pas à la cellule normale ◆ Noyau irrégulier "monstrueux" ◆ Chromatine hétérogène en amas ◆ Mitoses nombreuses et anormales

L'un des buts de l'examen histologique et de faire la part entre bénin et malin.

2) Stade d'une tumeur

Le stade de la tumeur est établi au moment du **diagnostic initial** et correspond au **degré d'infiltration** de la tumeur. C'est une **photographie du degré d'extension de la tumeur**.
Il est établi par le **clinicien**, le **radiologue** ou le **pathologiste** et constitue un élément très important pour le **pronostic** et pour le **choix des traitements**.

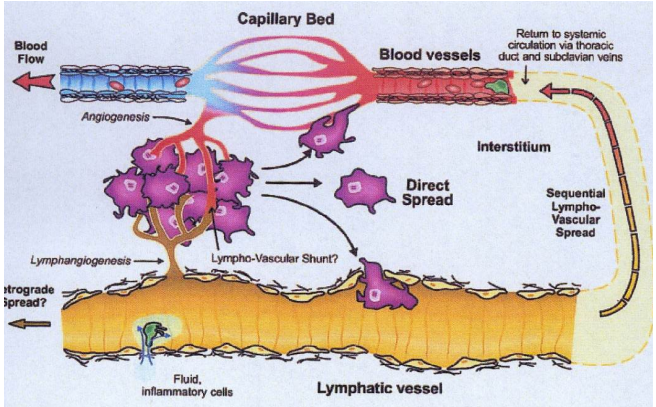
Le stade de la tumeur est évalué par la classification TNM, chaque tumeur ayant sa classification propre :
- **T → Tumour : taille**, **infiltration**
- **N → Nodes :** présence ou absence de **métastases ganglionnaires**
- **M → Métastases :** présence ou absence de **métastases à distance**

La phase de généralisation

Il s'agit de la phase où les cellules tumorales acquièrent la **capacité à diffuser à distance** pour, par la suite, donner des métastases.
Elle correspond essentiellement à **l'invasion des cellules tumorales dans les vaisseaux** présents au sein de l'organe.
La phase de généralisation se décompose en trois étapes :
- **Pénétration** des cellules tumorales dans les **néo-vaisseaux**
- **Survie** des cellules tumorales dans le flot sanguin
- **Arrêt et extravasation** des cellules tumorales dans **l'organe cible**

A – Circuits de dissémination

Après **rupture de la lame basale péri-vasculaire**, les cellules tumorales peuvent pénétrer dans les **vaisseaux sanguins et lymphatiques**.



Il existe trois circuits de dissémination :

- **Voie sanguine :** Par le biais des capillaires et des veines
- **Voie lymphatique :** Les cellules empruntent les vaisseaux lymphatique *(meilleure perméabilité que les vaisseaux sanguins)*, rejoignent les relais ganglionnaires puis retournent dans la circulation veineuse par le canal thoracique.
- **Conduits naturels :** Par le biais de l'espace péridural, des séreuses *(plèvre, péritoine)*, méninges…

B – Cellules tumorales circulantes

Les cellules tumorales doivent pénétrer dans les néo-vaisseaux, mais elles doivent aussi y **survivre** alors que ce milieu leur est **particulièrement hostile**.

La majorité *(environ 99%)* des cellules tumorales seront détruites :

- Soit par des contraintes **mécaniques**, **physiques** ou **chimiques**
- Soit par une contrainte **immunologique** constituée par la **surveillance immunitaire** *(Cellules Natural Killer, Lymphocytes T Cytotoxiques…)*

Certaines cellules vont survivre, notamment par **agrégation intercellulaire**, formant des **micro-thromboses**. Ils vont ensuite **s'arrêter** dans la lumière vasculaire, **croître en intravasculaire** puis subir une **extravasation** pour former une métastase.

Formation de métastases

La formation des métastases se fait en deux étapes :

- **Prolifération** des cellules cancéreuses **à distance** du foyer primitif
- **Croissance autonome** et **indépendante** de la tumeur primitive

A – Apparition des métastases

Le moment d'apparition des métastases dans l'histoire naturelle d'un cancer est variable :

- Elles peuvent être **révélatrices** d'une tumeur primitive jusque là **asymptomatique** et **méconnue**.
- Elles peuvent être **contemporaines** de la tumeur primitive et découvertes lors du **bilan d'extension**
- Elles peuvent survenir **au cours de l'évolution** d'un cancer traité parfois très tardivement *(plus de 10 ans parfois, notamment dans les cancers du rein ou du sein)* alors que la tumeur primitive est **éradiquée** par la thérapie

B – Potentiel métastatique

Il est très variable d'une tumeur à une autre :

- Les **gliomes** et les **tumeurs cérébrales** ne donnent **jamais** de métastases
- Les **carcinomes cutanés** donnent **rarement** des métastases
- Les **mélanomes** et les **cancers bronchiques** donnent **fréquemment** des métastases

Ce potentiel est lié à :

- **L'instabilité génétique** au sein de la cellule tumorale, et son acquisition d'un **phénotype ou d'un génotype métastasiant** *(par mutation ou réarrangement)*
- La **baisse de la défense immunitaire anti-tumorale** *(immunosuppression)*

C – Localisation des métastases

Certains sites métastatiques sont plus fréquents que d'autres : ganglions lymphatiques, foie, poumon, os, surrénales …
Cette localisation métastatique peut être expliquée par deux mécanismes :

- **Déterminisme passif :** Les cellules **entrent** dans les vaisseaux, **migrent** et **s'arrêtent** au niveau d'un **filtre**
  - *Ex : Poumon, Foie (diamètre d'une cellule ≈ 20µ contre 5-10µ pour les capillaires sinusoïdes)*
- **Déterminisme actif :** Il existe des sites métastatiques **spécifiques pour certaines tumeurs**, en raison d'une **affinité sélective** entre les cellules tumorales et le tissu *(rôle de la cellule et de l'organe cible, interactions entre des chimiokines et leurs récepteurs…)*
  - *Ex : métastases osseuses dans le cadre du cancer de la prostate.*

D – Métastases ganglionnaires

La topographie des métastases ganglionnaire est déterminée par le **drainage lymphatique** normal de la région *(par exemple un cancer du sein va donner une atteinte des ganglions axillaires)*.

Il est donc important d'explorer le **premier relai ganglionnaire** *(ganglion sentinelle)*, comme c'est le cas dans certains protocoles thérapeutiques *(analyse extemporanée)*.
La formation de métastases ganglionnaires commence par l'infiltrati**on des sinus sous-capsulaires**, puis prend place une phase de **croissance métastatique locale**.

Il est possible d'avoir une diffusion ganglionnaire vers le **canal thoracique**, puis que la métastase rejoigne la **circulation générale**.

Il est nécessaire d'examiner **tous les ganglions** d'une pièce opératoire afin d'établir la classification TNM de la tumeur.

Certains cancers dits, **lymphopiles**, forment fréquemment des métastases ganglionnaires.

- Sein, thyroïde, col utérin, mélanome

La **lymphangite carcinomateuse** correspond à une dissémination **généralisée** de cellules tumorales dans les capillaires lymphatiques d'un **organe entier**, voire de **tout l'organisme**.

Métastases hépatiques	◆ Très fréquentes dans les cancers **gastro-intestinaux** et **pancréatiques** *(circulation via la veine porte)* ◆ Aspect : hépatomégalie liée à des nodules multiples, blanchâtres, à centre nécrosé *(nodules sous-capsulaires ombiliqués)*
Métastases osseuses	◆ Liées à **l'envahissement** des capillaires de la **moelle hématopoïétique** ◆ Tumeurs primitives : sein, poumon, prostate, rein, thyroïde, neuroblastome ◆ Elles peuvent s'observer **partout**, mais souvent dans le **rachis** ◆ Elles peuvent prendre plusieurs aspects : → **Ostéolytique**, entrainant des fractures spontanées ou lors de traumatismes minimes → **Ostéocondensante** → **Mixte**

Tous les organes peuvent être le siège de métastases