



DU TISSU SAIN AU TISSU PATHOLOGIQUE

TUMEURS EPITHELIALES

Eric Frouin, MD PhD

- 1. Service d'Anatomie et Cytologie Pathologique, CHU de Nîmes**
- 2. Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (U1194)**

Liens d'intérêts

- MSD, Roche

Plan du cours

- **Notion de tumeur appliquée aux épithélium**
- **Quelques notions de biologie des tumeurs**
- **Dysplasie, cancer in situ, cancer infiltrant**
- **Le stroma tumoral**
- **Extension tumorale**





Notion de tumeur appliquée aux épithélium

Définitions

- Une tumeur est une :
 - **AUGMENTATION DE VOLUME LOCALISÉE** déformant un organe
 - Secondaire à une **PROLIFÉRATION CELLULAIRE EXCESSIVE**
 - Aboutissant à une masse tissulaire **RESSEMBLANT +/- TISSU NORMAL HOMOLOGUE**
 - **TENDANCE À PERSISTER ET À S'ACCROÎTRE** (autonomie biologique)
- Néoplasie = Formation tissulaire nouvelle
 - **EN PRATIQUE : NÉOPLASIE/NÉOPLASME = TUMEUR**

Homéostasie

- **Capacité de l'organisme à maintenir un équilibre physiologique.**
- Dans un tissu : équilibre entre prolifération (mitoses) et mort cellulaire (apoptose) lors du développement, de la croissance et du renouvellement

Dans une tumeur : perte de l'homéostasie

Biologie des tumeurs

- **Autonomie biologique:**
 - La prolifération cellulaire se poursuit après l'arrêt du stimulus qui lui a donné naissance
 - Accroissement excessif et incoordonné par rapport aux tissus voisins
- La naissance et la progression des tumeurs résultent d'une **succession d'anomalies génétiques**

Critères	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Macroscopiques	<p>Bien limitée</p> <p>Encapsulée</p> <p>Pas de nécrose ou d'hémorragie</p>	<p>Mal limitée</p> <p>Non Encapsulée</p> <p>+/- nécrose ou hémorragie</p>
Microscopiques	<p>Semblable au tissu d'origine</p> <p>Pas de destruction des tissus voisins</p> <p>Cellules régulières</p> <p>Peu de mitoses, normales</p>	<p>+/- semblable au tissu d'origine</p> <p>Envahissement des tissus voisins</p> <p>Cellules atypiques</p> <p>Mitoses nombreuses et atypiques</p>
Evolutifs	<p>Croissance lente</p> <p>Pas de récurrence après exérèse</p> <p>Pas de métastases</p>	<p>Croissance rapide</p> <p>Récurrence possible</p> <p>Métastases possibles</p>

Nomenclature

- Dépend :
 - Du tissu d'origine
 - Du caractère bénin ou malin de la tumeur
- Principes :
 - Racine = cellule ou tissu d'origine
 - Suffixe = caractère bénin ou malin

Principes

- Suffixe « ome » : tumeur bénigne
 - **SAUF : Mélanome, lymphome, myélome**
- Suffixe « carcinome » : tumeur maligne épithéliale
- Suffixe « sarcome » : tumeur maligne conjonctive
- Suffixe « blastome » : tumeur embryonnaire
 - **SAUF : Glioblastome**
- Suffixe « matose » : tumeurs multiples ou diffuses

Nomenclature de quelques tumeurs épithéliales

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Epithélium malpighien	Papillome malpighien	Carcinome épidermoïde
Epithélium urothélial	Papillome urothélial*	Carcinome urothélial*
Epithélium glandulaire	Adénome	Adénocarcinome

**Cancer = Tumeur
maligne**

Ex : Tumeurs épithéliales des organes pleins

= Tumeurs des parenchymes glandulaires exocrine : sein, foie, pancréas, glandes salivaires, prostate, rein, etc.

Adénome

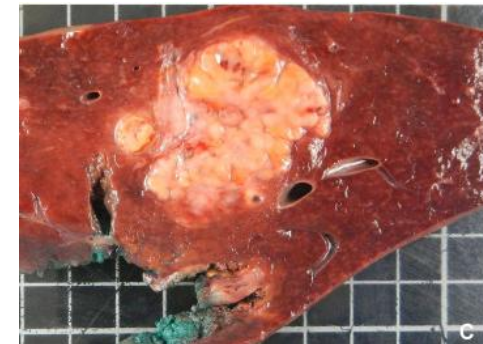
- Nodule unique, arrondi, encapsulé, homogène
- Même consistance et coloration que le tissu adjacent



Adénome hépatocytaire

Adénocarcinome

- Forme irrégulière, mal limitée
- Consistance dure
- Nécrose, hémorragie
- Unique ou multiple

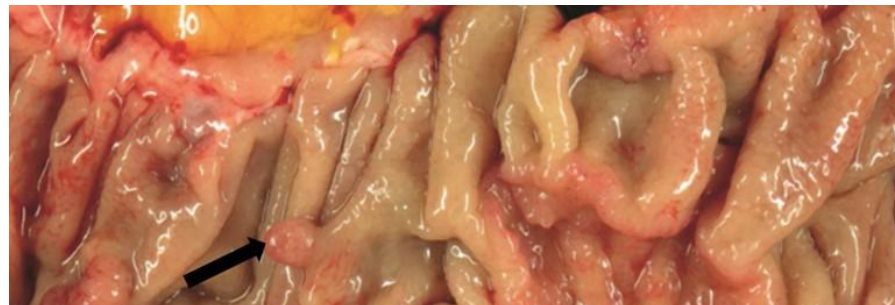
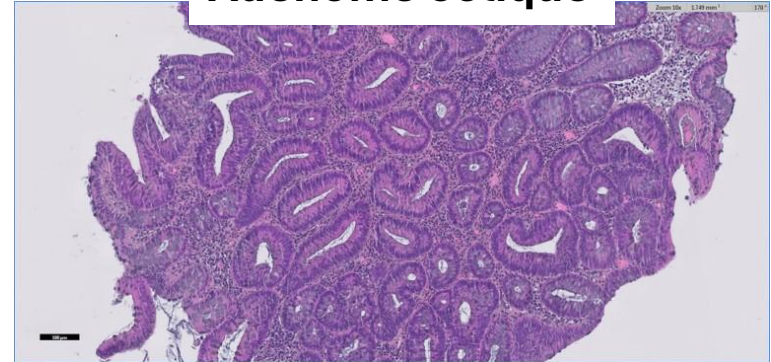


Carcinome hépatocellulaire

Ex : Tumeurs épithéliales des organes creux

- Muqueuses digestives (estomac, colon, rectum rarement grêle), utérine (endomètre), voies biliaires, pancréas, bronches, etc.
- Adénomes : saillie dans la lumière
- Adénocarcinome : bourgeonnant, ulcéré et infiltrant

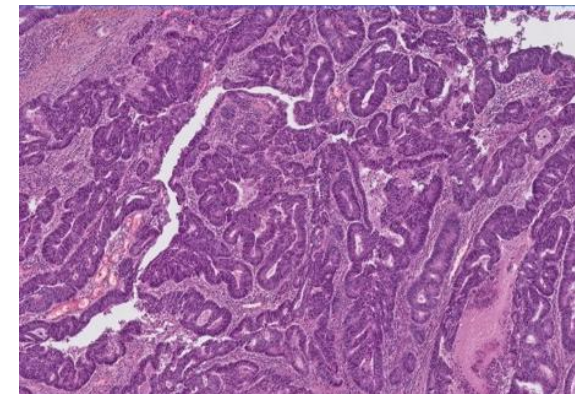
Adénome colique



Adénome colique



Adénocarcinome colique



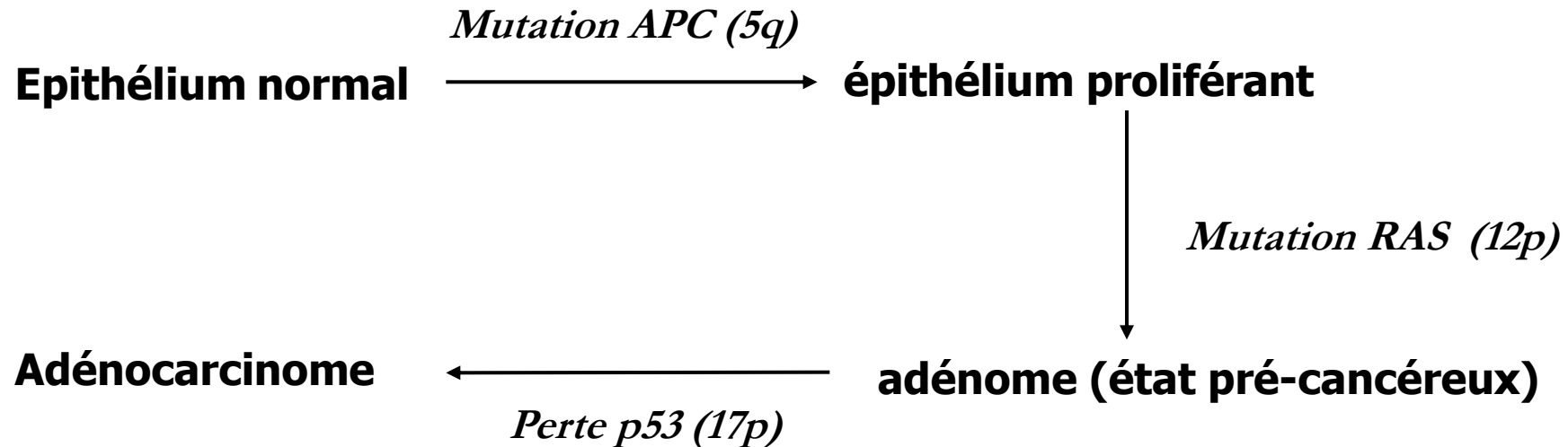
Adénocarcinome colique



Quelques notions de biologie des tumeurs

Cancérogénèse : accumulation d'altérations géniques

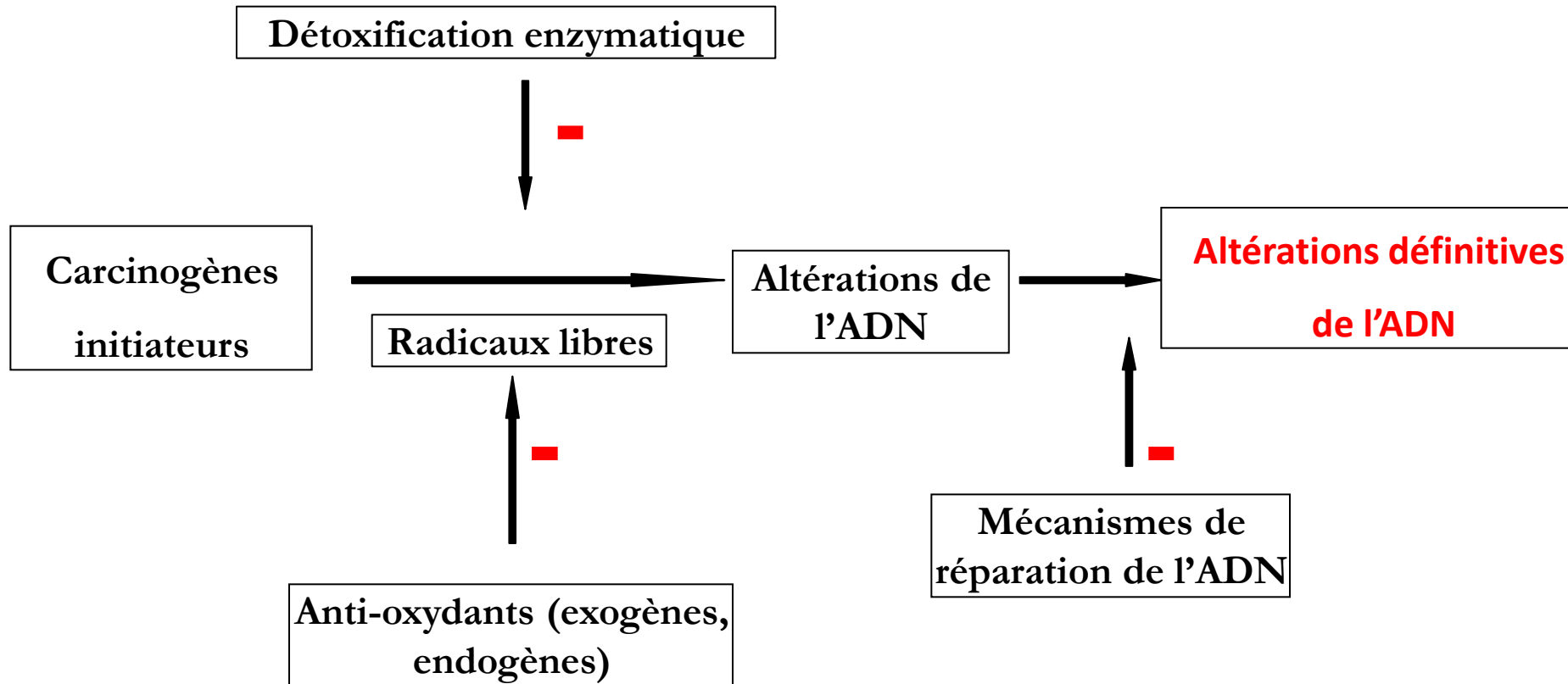
Dans le cancer du colon



Tumorigénèse = Processus multi-étapes avec des mécanismes de protection

- Initiation : lésions irréversibles de l'ADN sous l'influence de carcinogènes
- Promotion : exposition prolongée (continue ou répétée) à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée
- Progression : invasion locale, métastases

Initiation



Initiation

- Altération de l'ADN :
 - Activation d'oncogènes ou de gènes anti-apoptotiques ou inactivation de gènes suppresseurs de tumeur
 - Atteinte de cellules souches
 - Plusieurs mutations successives (min : 4-6)

Oncogènes

- Formes altérées de gènes normaux (**proto-oncogènes**)
- Proto-oncogènes :
 - Conservés dans toutes les espèces
 - Rôle essentiel dans des étapes clés de la régulation de l'embryogénèse ou de la croissance cellulaire ou tissulaire
 - **Deviennent oncogènes si remaniés et/ou surexprimés : gain de fonction**
 - **Peuvent induire l'apparition et/ou le développement d'une tumeur**

Gènes suppresseurs de tumeur

- = Anti-oncogènes
- Inhibiteurs de la croissance cellulaire
- Inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction bi-allélique : nécessité de 2 évènements moléculaires
- Perte de fonction
- Voies de signalisation, prolifération, différenciation, cycle, apoptose

Cycle cellulaire

- Progression du cycle cellulaire est finement régulée par des « **points de contrôle** » qui permettent une régulation de la vitesse de prolifération et un maintien de l'intégrité du génome cellulaire.
- Dans beaucoup de tumeurs : **points de contrôle altérés**

Apoptose et progression tumorale

- = Mort cellulaire **programmée**.
- Rôle inverse à celui de la mitose dans la régulation des populations cellulaires assurant l'homéostasie tissulaire
- **Elimination normale** des cellules qui sont continuellement renouvelées
- **Equilibre constant** entre prolifération et mort cellulaire
- **La cellule tumorale devient résistante à l'apoptose**
 - **Gènes pro-apoptotiques inactivés** : *P53, MYC*
 - **Gènes de survie (anti-apoptotiques) activés** : *BCL-2*

Promotion : phase longue

- Expansion clonale de cellules souches
- Maintien de la prolifération : immortalité

Progression

- Développement $> 2 \text{ mm}^3$: néoangiogénèse
- Invasion des tissus adjacents :
 - Angiogénèse
 - Diminution de la cohésion cellulaire
 - Enzymes protéolytiques (protéases) pour dégrader la matrice extracellulaire
- Survenue de métastases



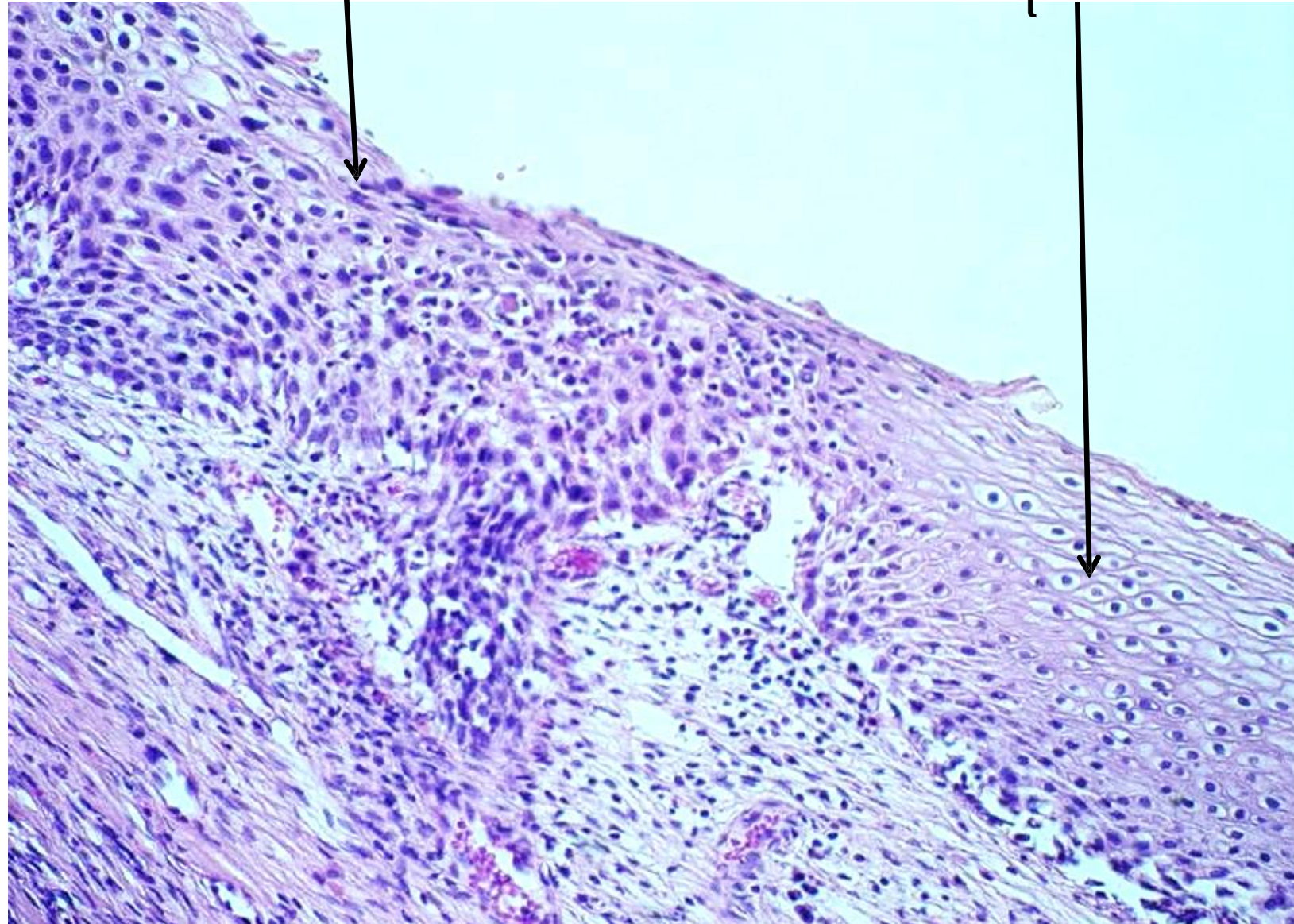
**Dysplasie, carcinome
in situ, carcinome
infiltrant**

Dysplasie

- Trouble acquis de l'homéostasie cellulaire
- Anomalies génétiques altérant le contrôle de la prolifération et la maturation cellulaire
- **Que dans les épithéliums**
- Cellules dysplasiques peuvent inconstamment se transformer en cellules cancéreuses
 - Accumulation d'autres anomalies génétiques
 - Délai variable
- Théoriquement réversible

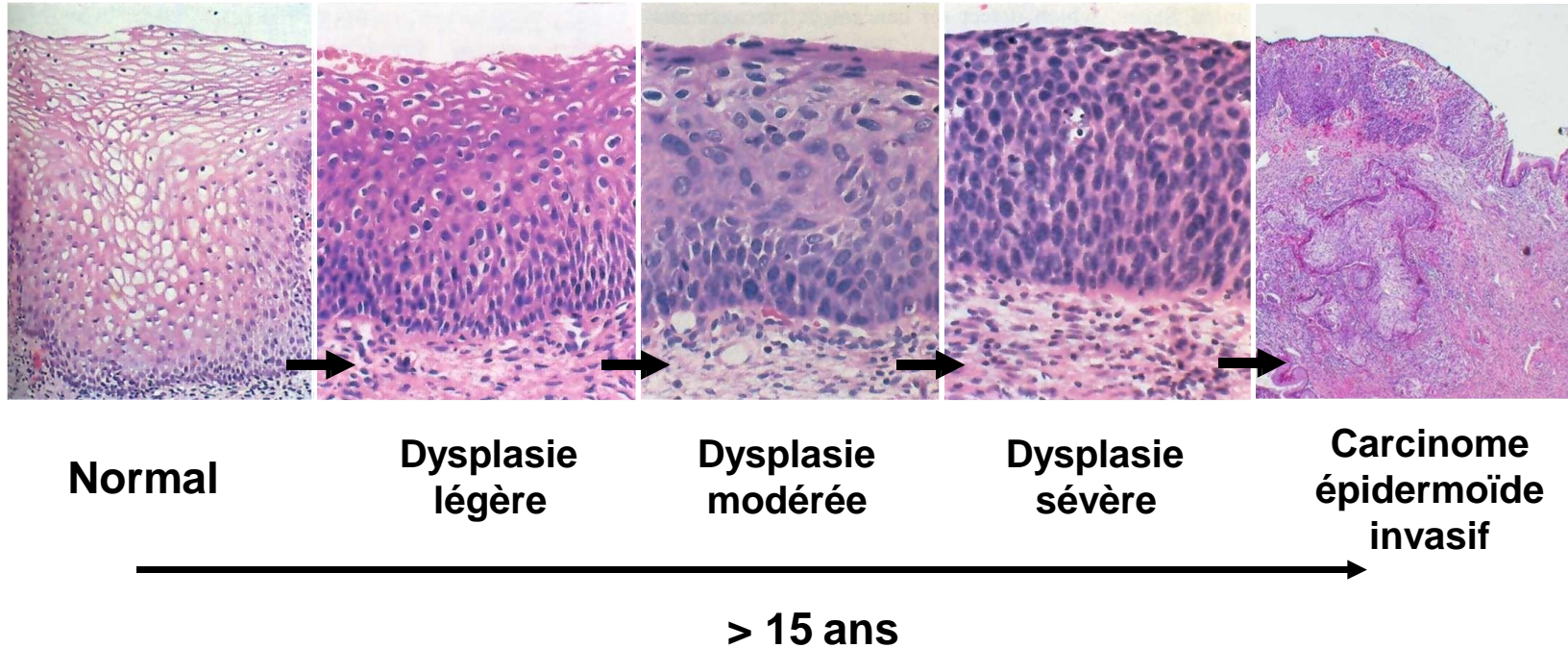
Dysplasie

Norma

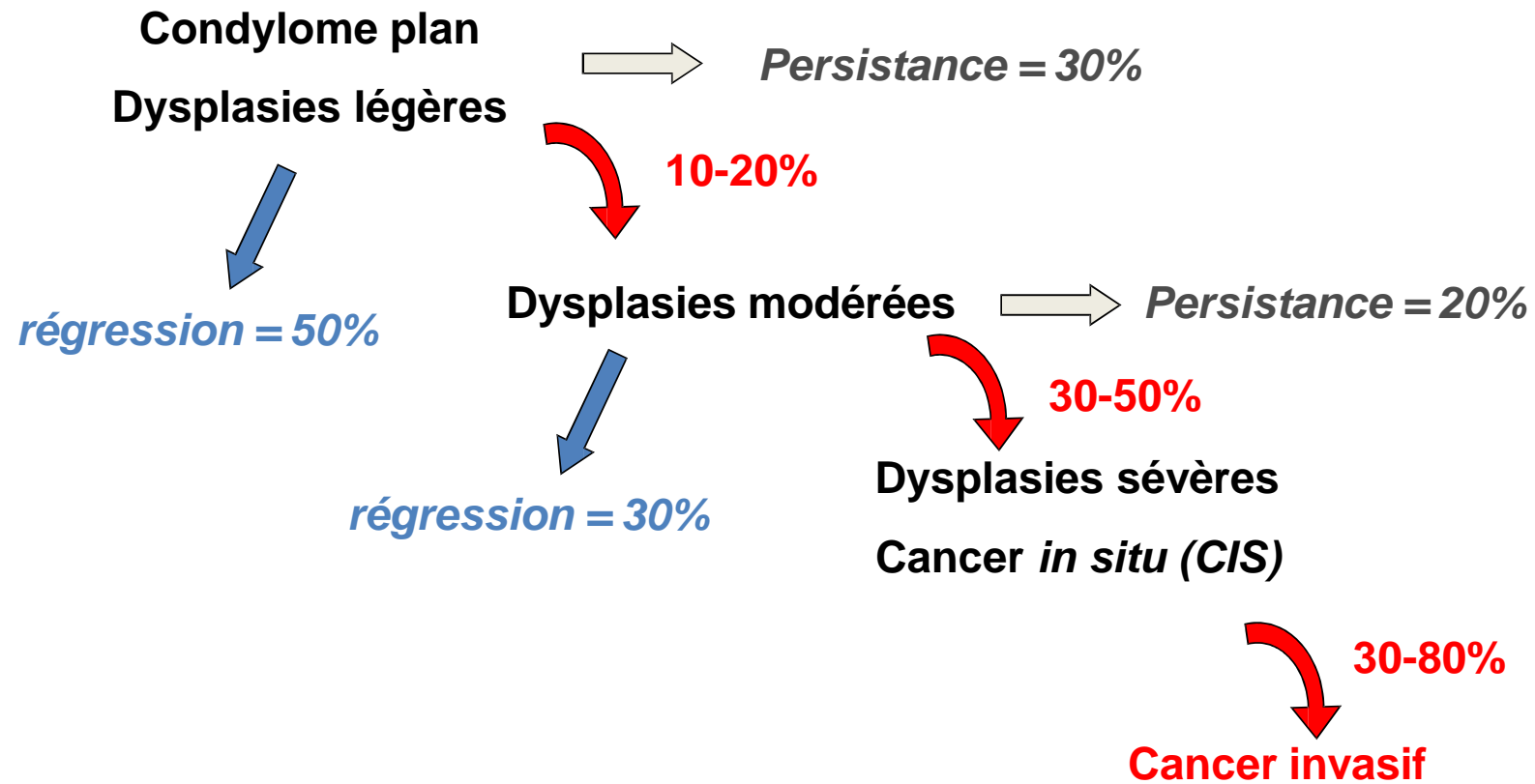


Col utérin

Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

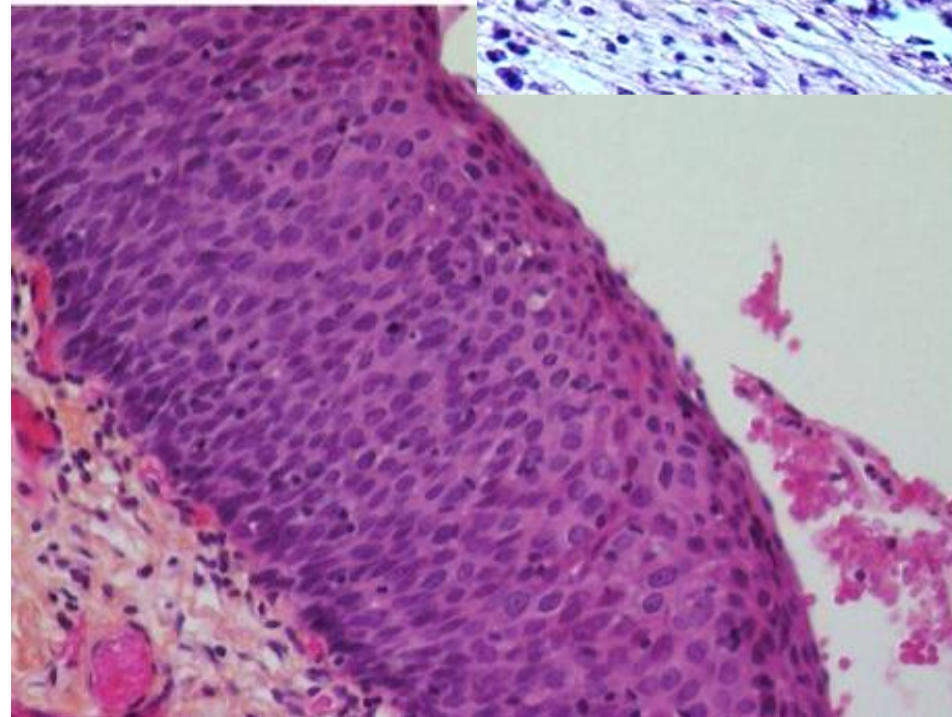
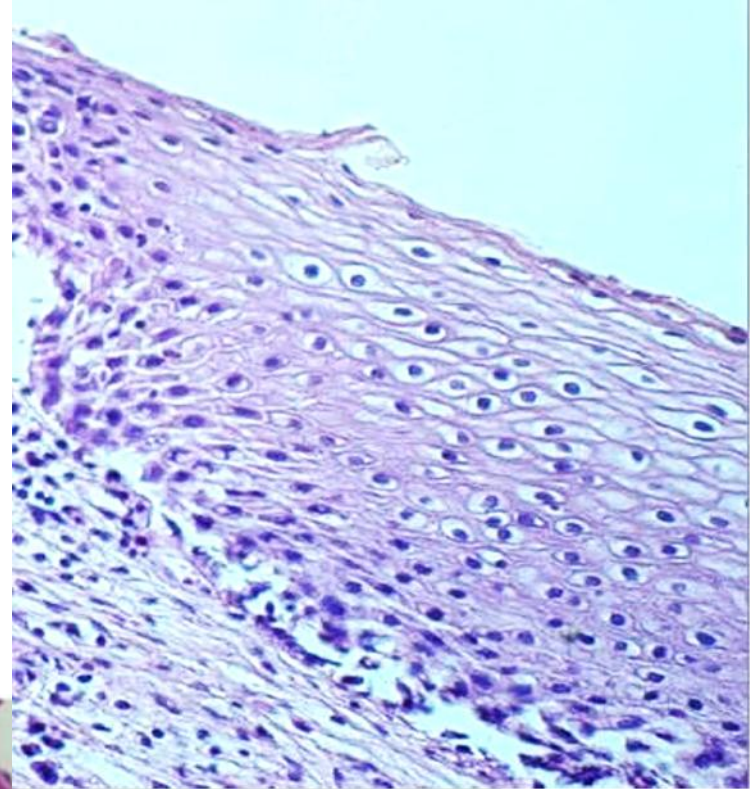


Les lésions pré-cancéreuses (dysplasies) peuvent régresser!



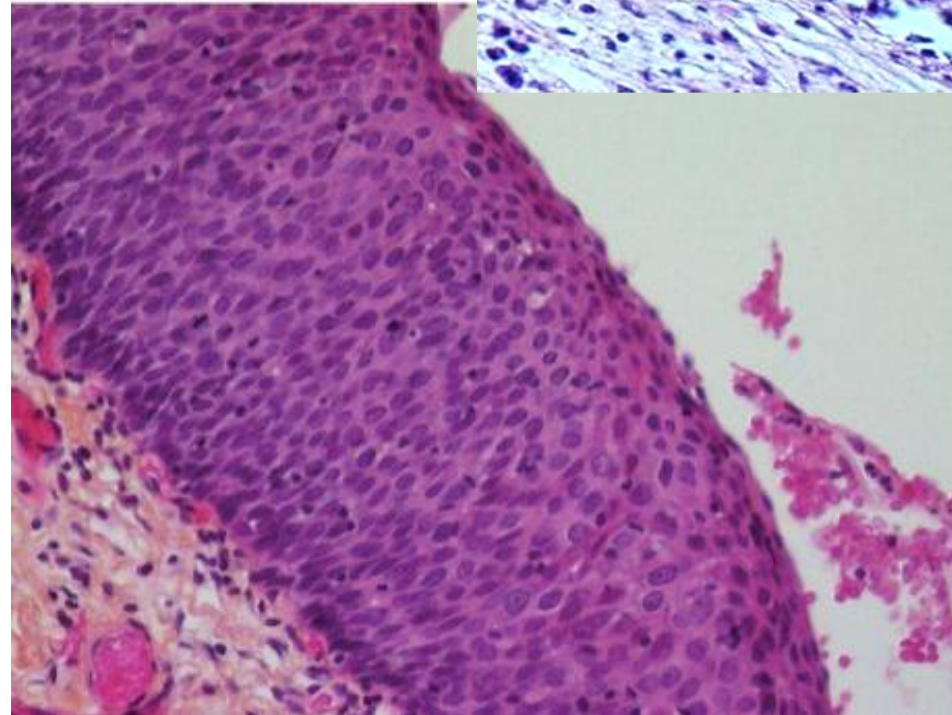
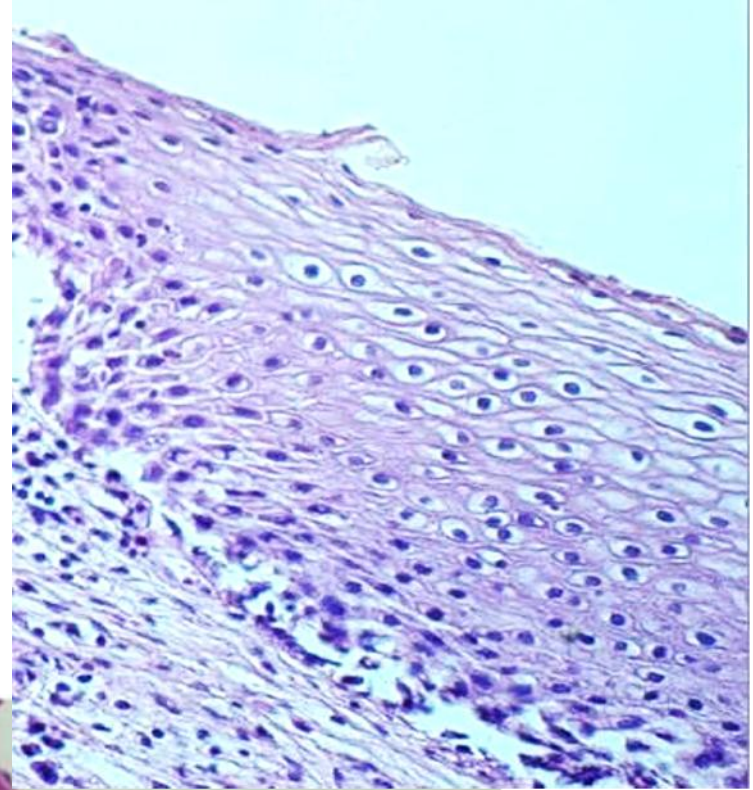
Caractères microscopiques de la dysplasie

- Architecture tissulaire :
 - Augmentation de la densité cellulaire
 - Diminution de la différenciation cellulaire
 - Anomalie de la polarité cellulaire
 - Désorganisation de l'épithélium



Caractères microscopiques de la dysplasie

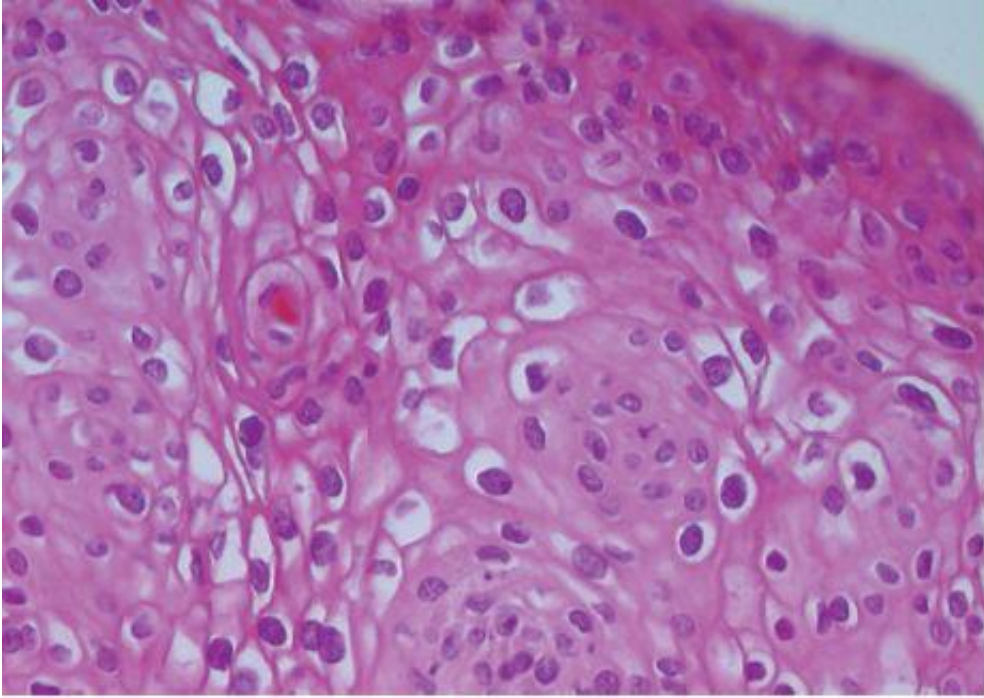
- Cytologie :
 - Mitoses en nombre augmenté
 - Augmentation du rapport nucléocytoplasmique
 - Anisocytose
 - Anisocaryose



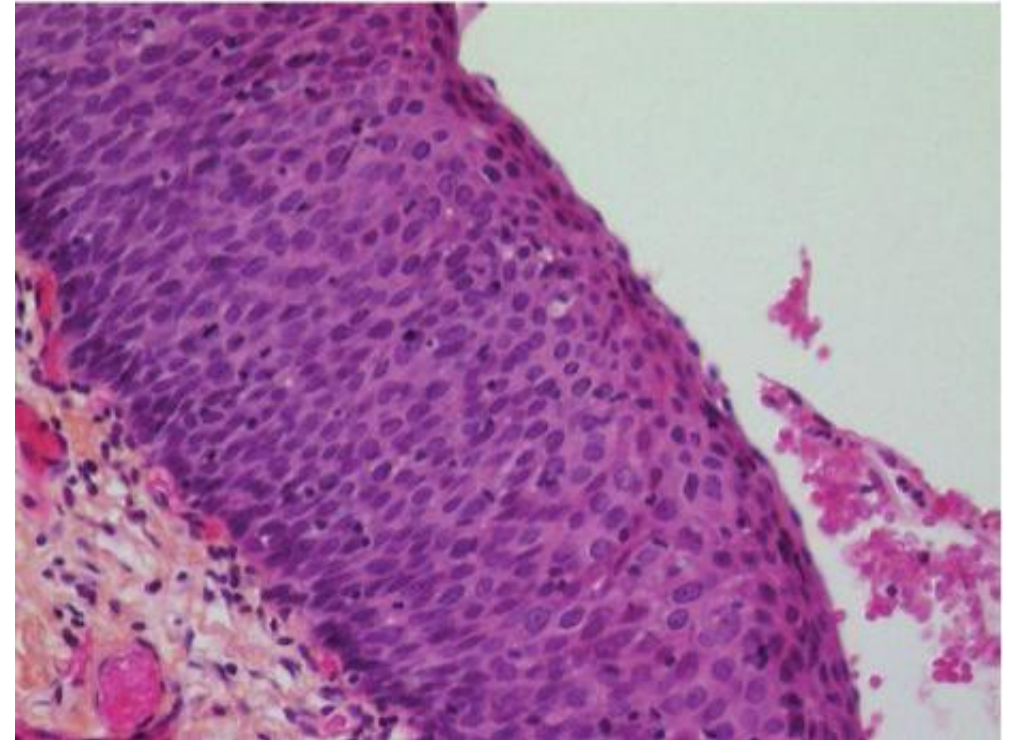
Grades de dysplasie

- Dysplasie +/- intense et +/- étendue
- Plus le grade est élevé, plus il y a risque de transformation en cancer
- Grade = Pronostic
- Terminologies :
 - Dysplasie légère, modérée, sévère
 - Néoplasie intra-épithéliale (NIE) de degré I,II,III
 - Dysplasie de Bas grade et de Haut grade

Col utérin

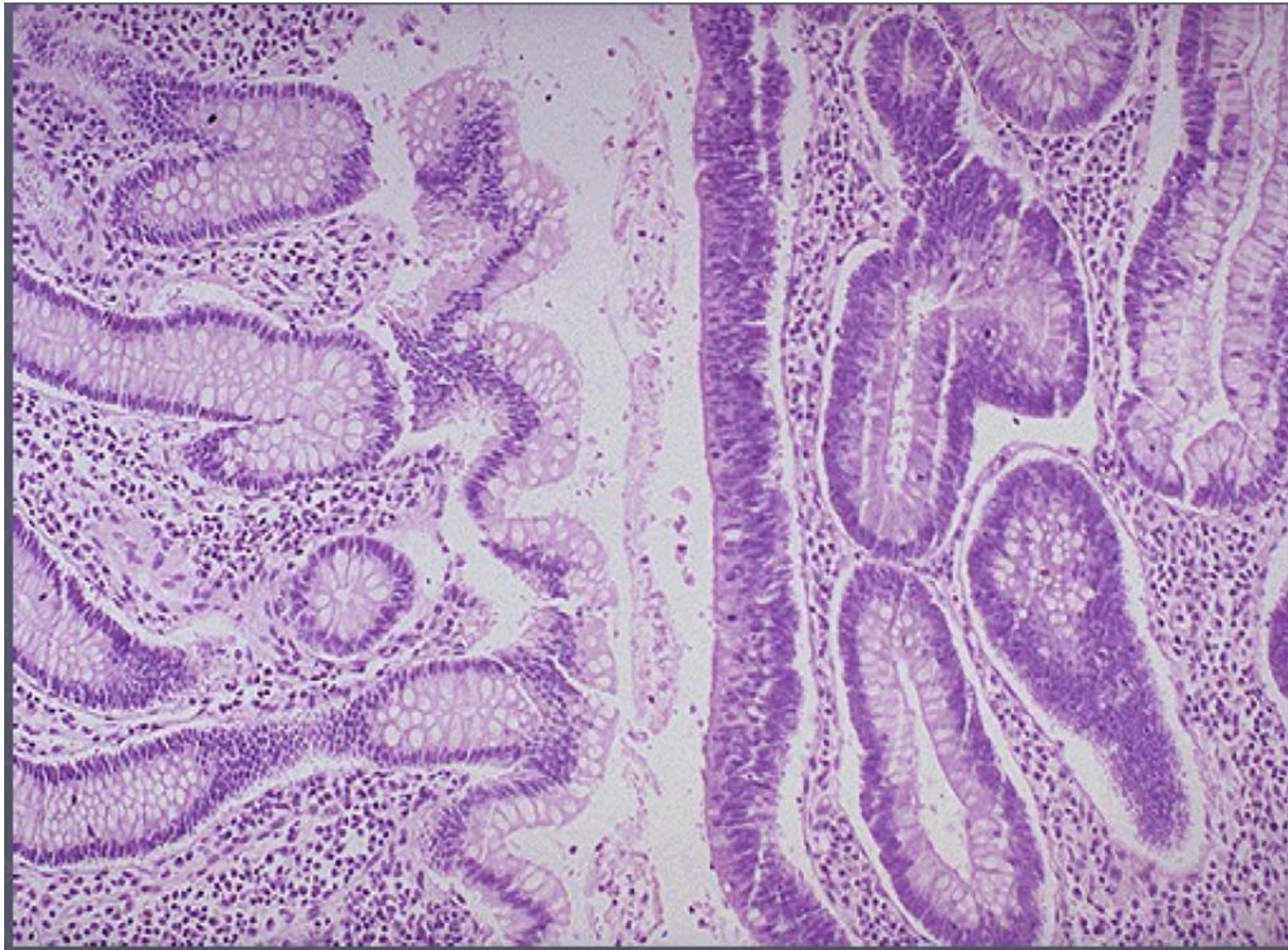


**Dysplasie de bas
grade**



**Dysplasie de haut
grade**

**Dysplasie = Lésion
précancéreuse**



**Muqueuse colique
normale**

**Muqueuse dans un
adénome colique
(lésion précancéreuse)**

En synthèse

- Epithéliums :
 - Reposent sur une membrane basale
- Etapes initiales du développement des carcinomes :
 - Etapes strictement intra-épithéliales de la carcinogénèse
- 2 concepts :
 - Dysplasie
 - Carcinome in situ

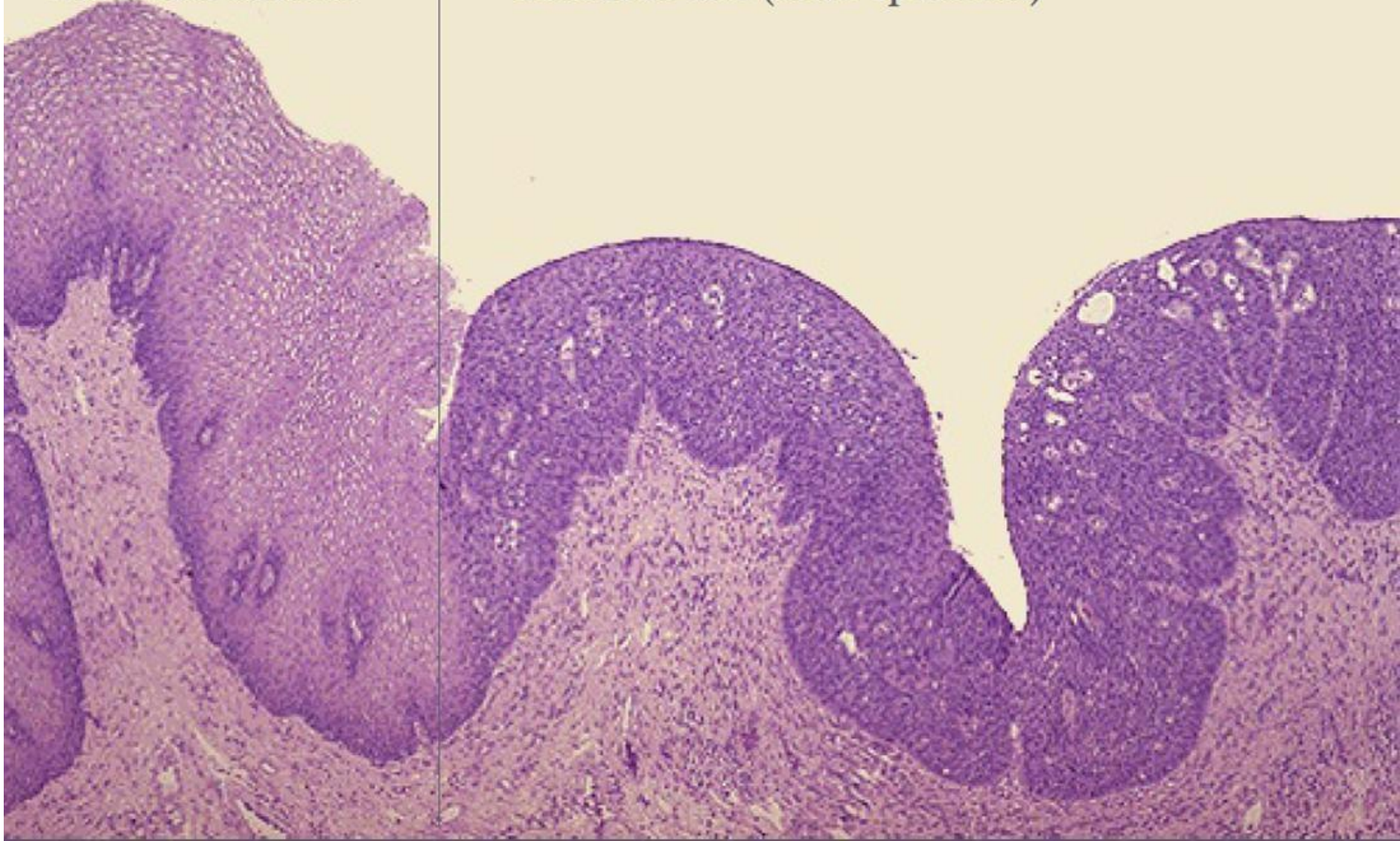
Carcinome *in situ* (CIS)

- Concerne le tissu épithélial
- Prolifération de cellules épithéliales cancéreuses
- Ne franchissant pas la membrane basale
- Pas d'envahissement du tissu conjonctif
= Cancer non invasif
- Pas de stroma tumoral, pas de néo-angiogénèse
- Pas de métastase

**Traduction
microscopique seule**

Col utérin normal

Cancer in situ (intra-épithélial)



Modification du tissu

Localisations des CIS

- Celles des dysplasies:
 - Col utérin
 - Muqueuses malpighiennes et peau
 - Urothélium (vessie +++)
 - Muqueuses digestives (à partir des adénomes)
 - Sein (carcinome lobulaire in situ, carcinome intra-canalair)

Localisations des CIS

- Celles des dysplasies:
 - Col utérin
 - Muqueuses malpighiennes et peau
 - Urothélium (vessie +++)
 - Muqueuses digestives (à partir des adénomes)
 - Sein (carcinome lobulaire in situ, carcinome intra-canalair)

Dysplasie de haut grade et CIS

- Distinction difficile voire impossible
- **Aucune importance : même traitement**

Evolution du CIS

- Demeurer non invasif pendant des années
- Evolue spontanément dans la grande majorité des cas vers un cancer invasif
- Rares régressions

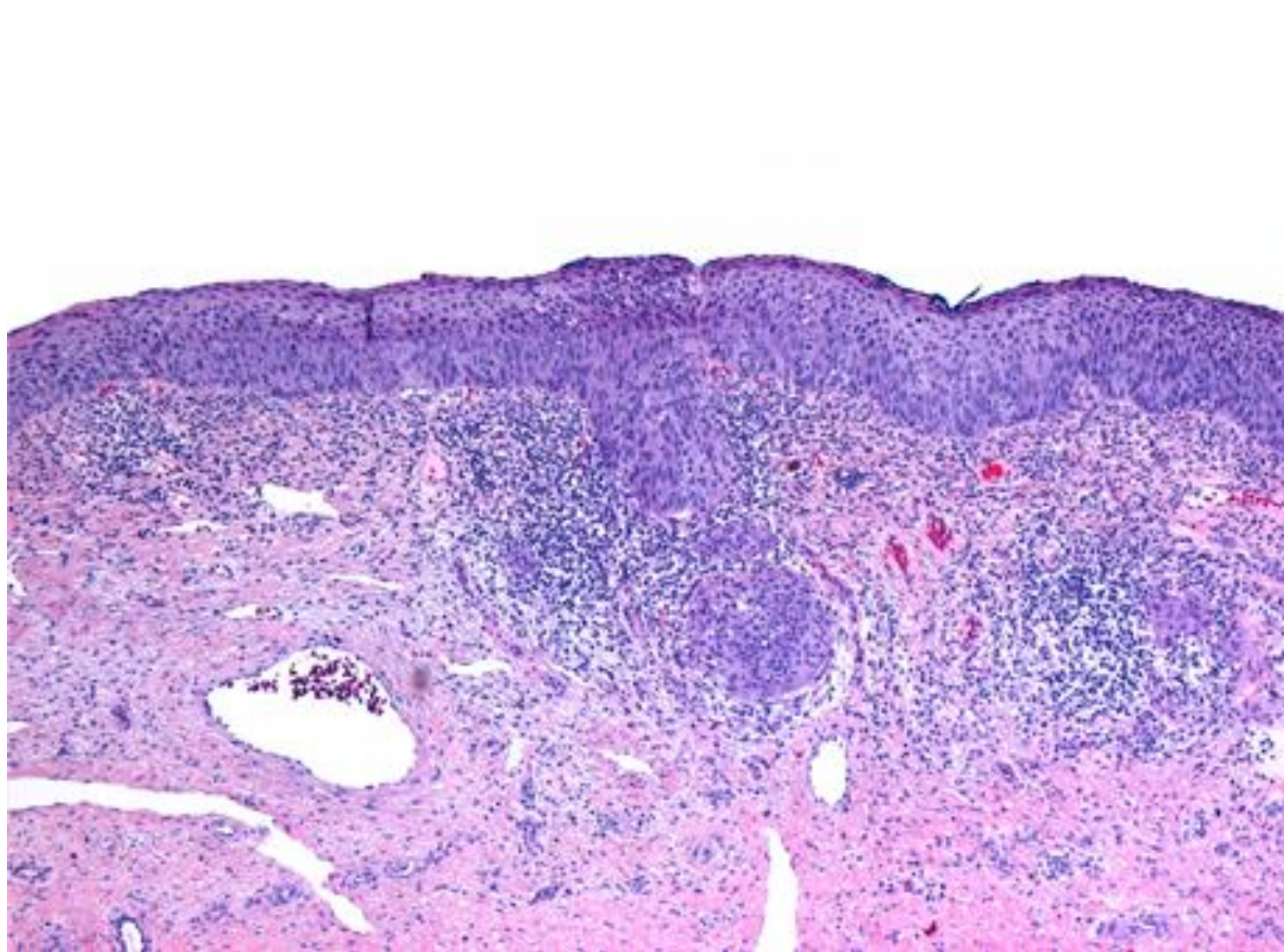
Définition d'un carcinome infiltrant

- Dépassement de la membrane basale pour les cancers épithéliaux
- Développement de l'angiogénèse à partir de 2 mm³
- Extension dans le tissu hôte et formation du stroma tumoral

Traduction microscopique

- Erosion de la membrane basale
- Envahissement de la partie superficielle du chorion :
 - Carcinome « micro-invasif » (= superficiel)
 - Meilleur pronostic
- Elaboration du stroma tumoral
- Cancer peut disséminer à distance (métastase)

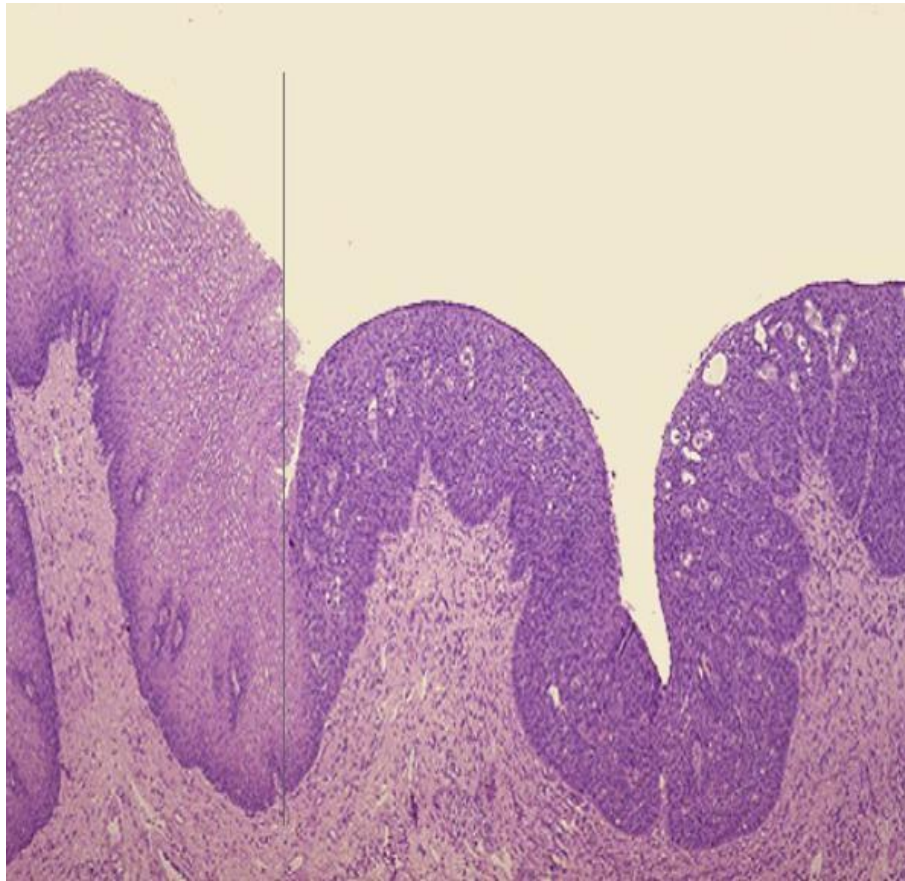
Carcinome micro-invasif du col utérin



Invasion : quelles tumeurs

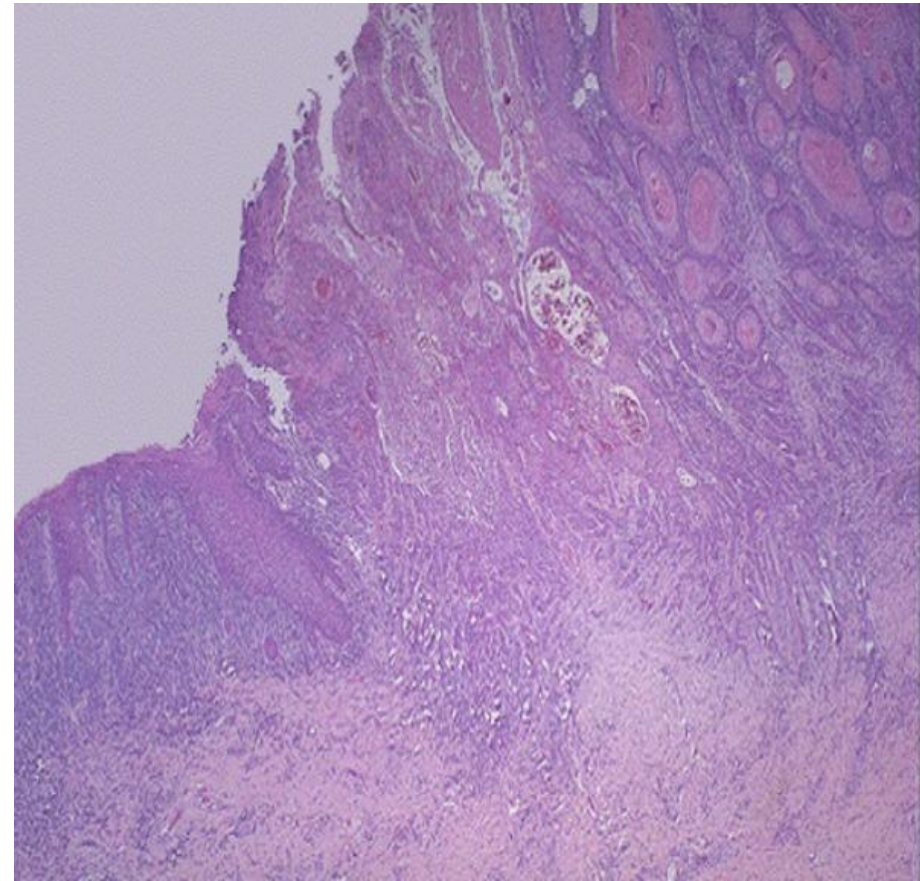
- Cancers épithélieux (=carcinomes) :
 - Phase intra-épithélieale puis extension locale et loco-régionale
- Cancers non épithélieux :
 - D'emblée invasifs
 - **SAUF** :
 - **Mélanomes : intra-épithélieux**
 - Séminomes : néoplasie germinale intra-tubulaire

Col utérin



**Col
normal**

**Cancer in
situ**



**Cancer
invasif**



Le stroma tumoral

Le stroma tumoral

- **Tout ce qui est présent au sein d'une tumeur, mais n'est pas une cellule tumorale**
- **= Tissu de soutien néoformé**
 - Les cellules conjonctives
 - La Matrice extra-cellulaire (MEC)
 - Les Vaisseaux
 - Les cellules inflammatoires

Les cellules du stroma n'ont pas les anomalies moléculaires des cellules tumorales

Le stroma tumoral

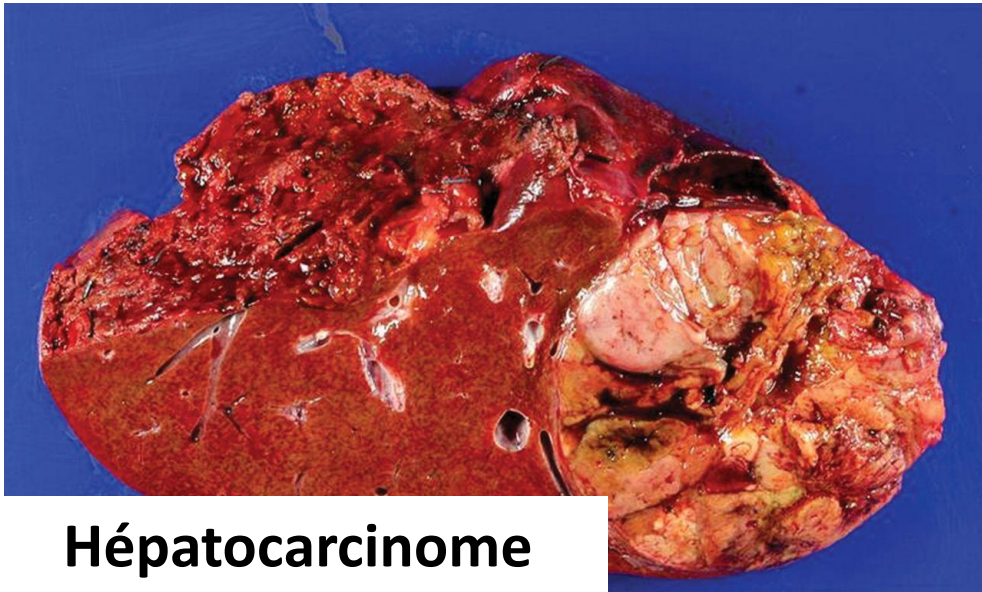
- = **Charpente** des tumeurs
- Responsable des **apports nutritifs** des cellules cancéreuses
- Il est **sous la dépendance des cellules tumorales**
- Terme employé **surtout pour les carcinomes invasifs**
- **Variable d'un type de tumeur à l'autre**

Variations quantitatives du stroma tumoral

- Proportionné aux cellules tumorales :
 - Tumeurs endocrines : présence de sinusoides semblables à ceux d'une glande endocrine normale
- Disproportionné (souvent):
 - **Peu abondant : la tumeur sera molle, nécrosée** (encéphaloïde)
 - **Abondant**, riche en fibres de collagène : **Tumeur dure et rétractée = Squirrhe** (comme une cicatrice)

Variations macroscopiques du stroma tumoral

Tumeur nécrosée



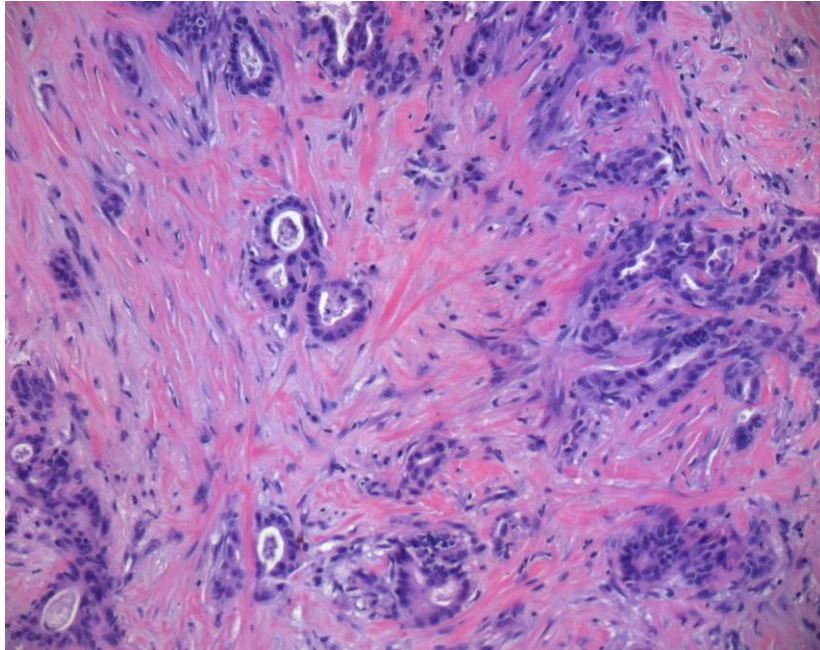
Hépatocarcinome

Tumeur squirrheuse

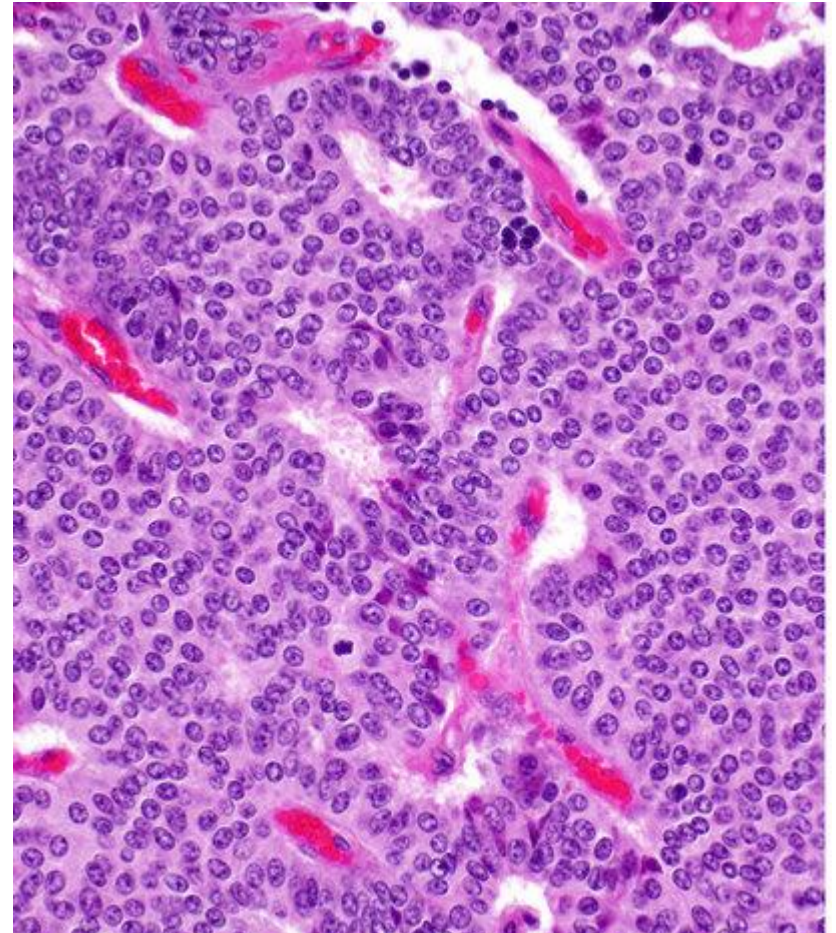


**Carcinome
mammaire**

Variations microscopiques du stroma tumoral



**Stroma abondant, fibreux :
adénocarcinome
pancréatique**

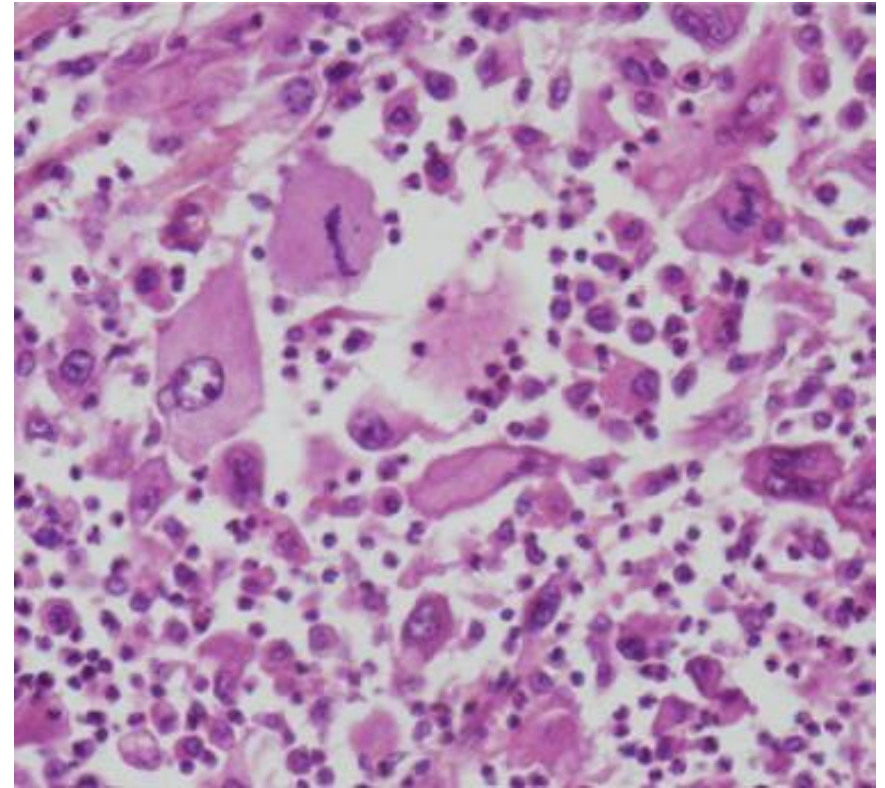


**Stroma proportionné :
tumeur neuro-endocrine**

Variations qualitatives du stroma tumoral

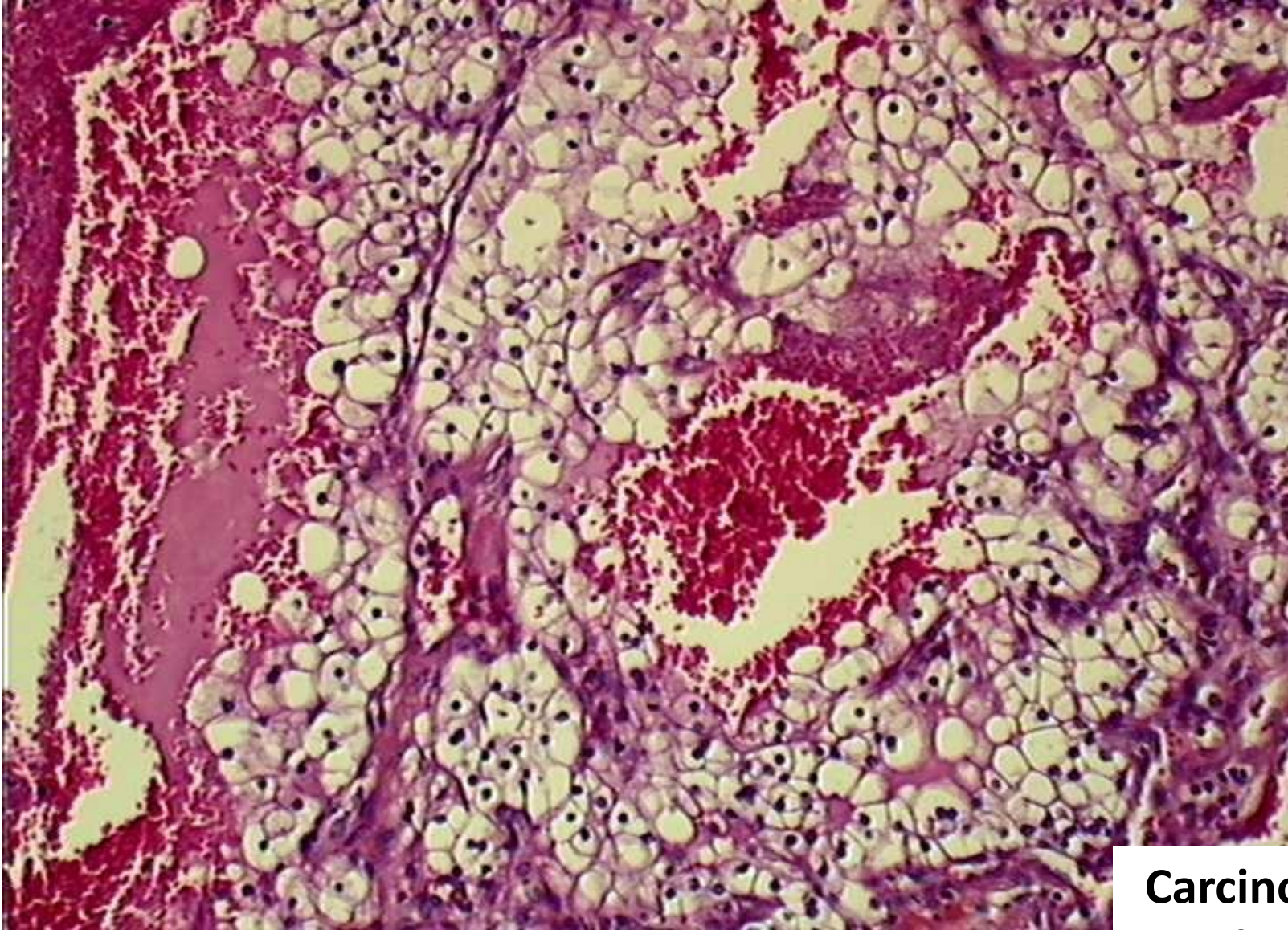
- **Réaction inflammatoire dans le stroma :**
 - Corps étrangers autour de kératine
 - Réaction tuberculoïde
 - Riche en lymphocytes
 - Riche en plasmocytes

Stroma abondant, riche en polynucléaires neutrophiles dans un carcinome anaplasique de la thyroïde



Néovascularisation

- **Indispensable à la croissance tumorale** (lorsque la taille de la tumeur est supérieure à $1-2\text{mm}^3$)
- **Hétérogène en densité d'une zone tumorale à l'autre et d'une tumeur à l'autre**
- **Efficacité de perfusion médiocre**
- **A l'origine de cibles thérapeutiques** (traitements anti-angiogéniques dans le cancer du rein)



**Carcinome à cellules
claires du rein**

Néovascularisation = angiogénèse

- Prolifération vasculaire due au **bourgeonnement vasculaire à partir de vaisseaux préexistants** puis à l'**installation d'un réseau** et à sa différenciation en secteurs fonctionnels
- Recrutement et différenciation :
 - Péricytes
 - Cellules musculaires lisses
- Liée aux processus tumoraux et inflammatoires

Immunité anti-tumorale

- Rôle majeur dans la lutte contre les tumeurs : **Contrôle de leur croissance**
- Effecteurs :
 - **Immunité innée** : cellules cytotoxiques (Lymphocytes NK), facteurs solubles (INFgamma)
 - **Immunité adaptative** : dépend de la reconnaissance des antigènes produits par la tumeur

Echappement à la réponse immune

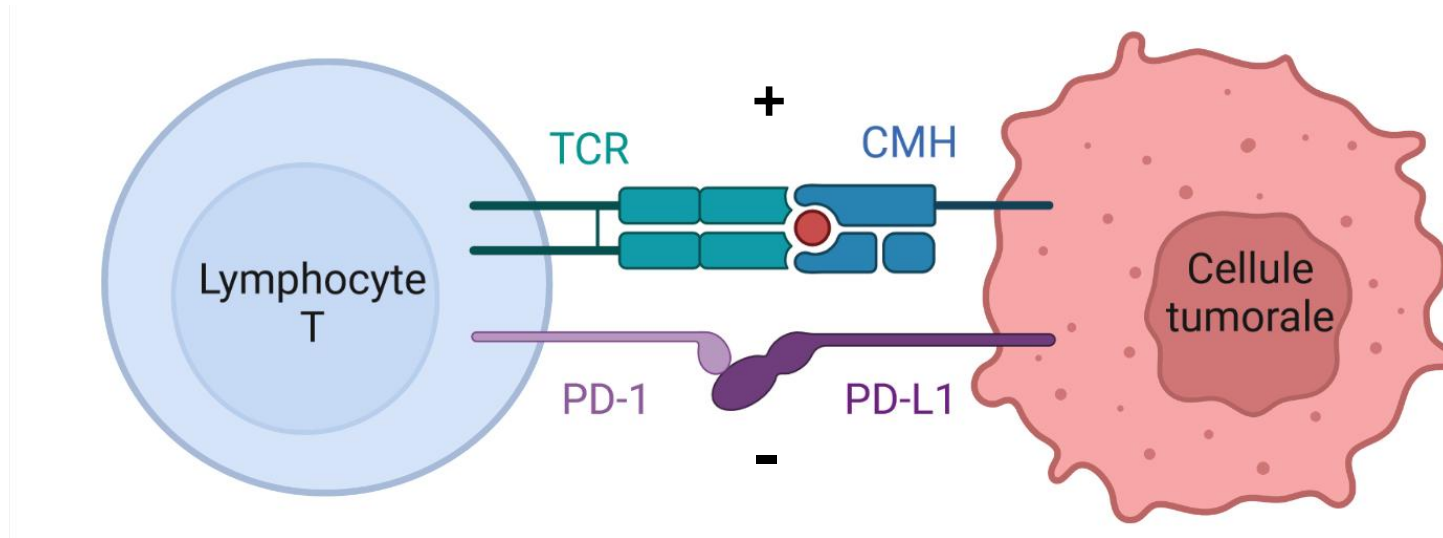
- **Immuno-sélection :**

- Sélection au cours du temps de sous-clones ayant acquis des mécanismes d'échappement
 - Diminution de l'expression d'antigènes
 - Augmentation de l'expression d'inhibiteurs de l'immunité

- **Immuno-subversion :**

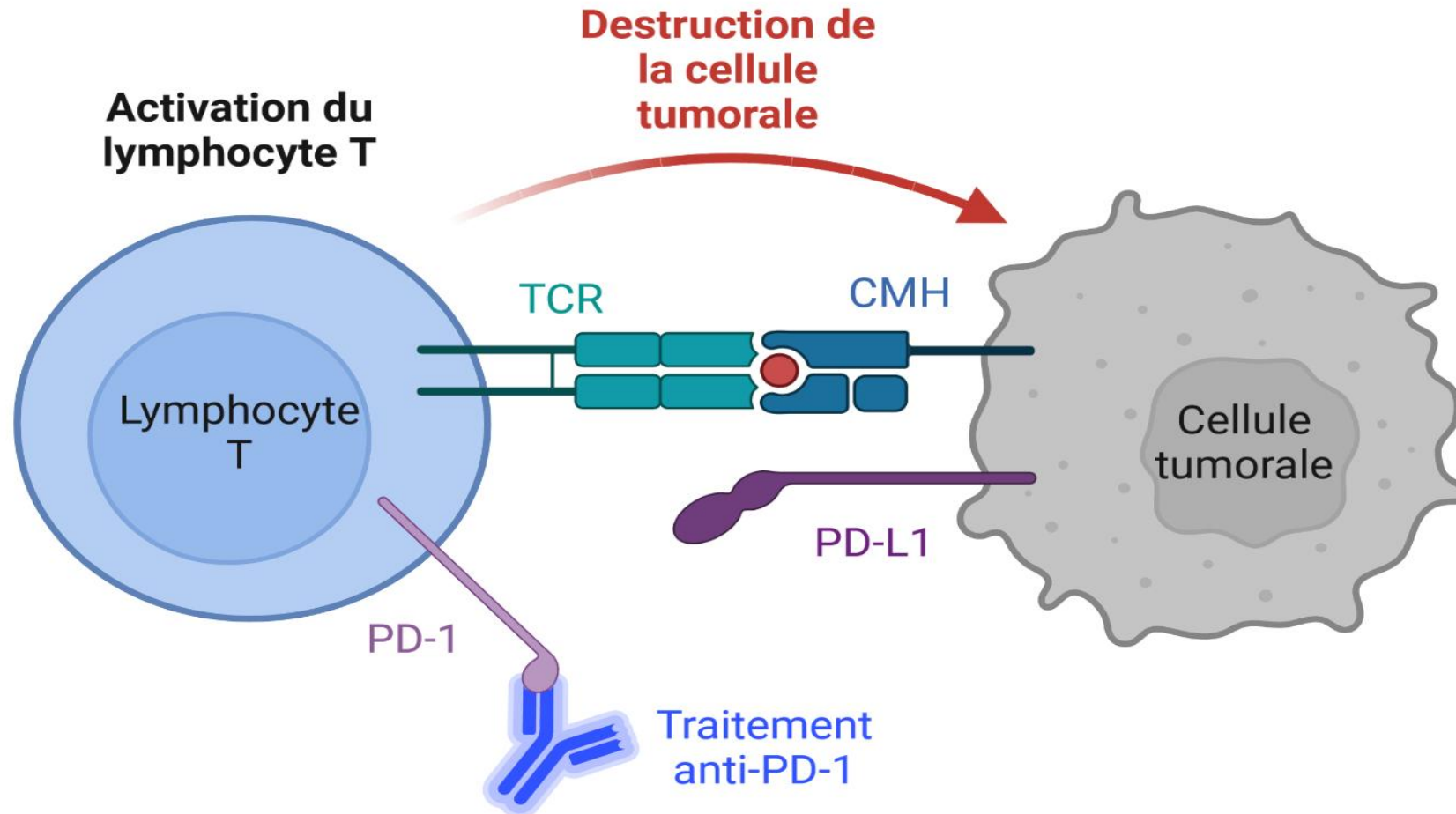
- Induction d'une tolérance spécifique mettant en jeu des mécanismes de coopération inter-cellulaire

PD-1/PD-L1



- **PD-1** prsent sur les lymphocytes T, lymphocytes B, macrophages, etc.
- **PD-L1** prsent notamment sur les cellules tumorales.
- Liaison de PD-1 à son ligand PD-L1 va induire :
 - Une inactivation du lymphocyte T effecteur
 - Une immunotolrance.

PD-1/PD-L1





Extension tumorale

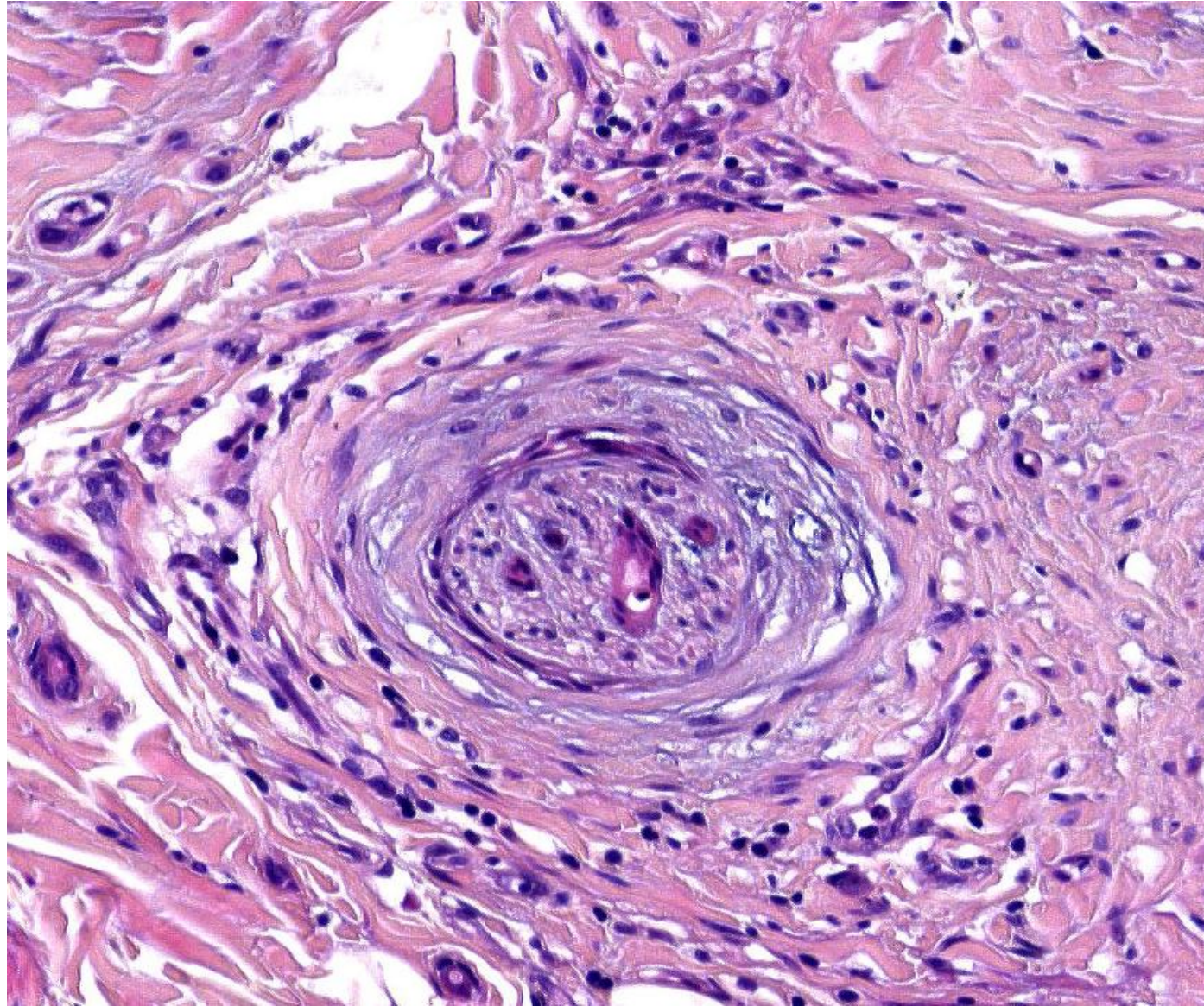
Invasion locale

- Tumeur s'étend progressivement et de proche en proche dans l'organe où elle naît
- Remplacement des tissus normaux par la tumeur
- Organe plein : masse arrondie unique
- Organe creux : envahit les différentes tuniques de la paroi

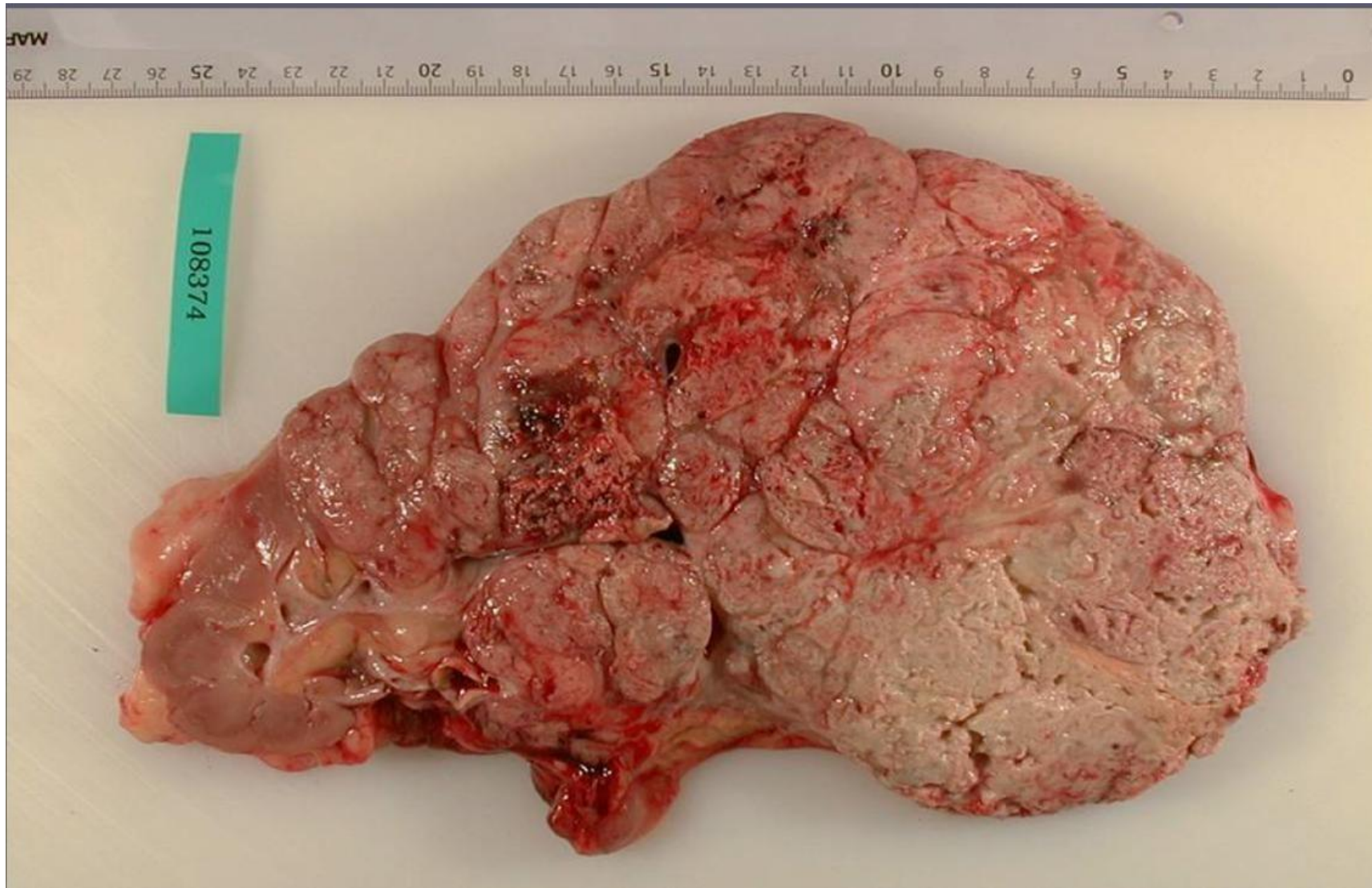
- Tissu de moindre résistance :
 - Espaces conjonctifs lâches
 - Espaces périnerveux
 - Capillaires lymphatiques et sanguins
 - Parois veineuses

Traduction microscopique → macroscopique → clinique

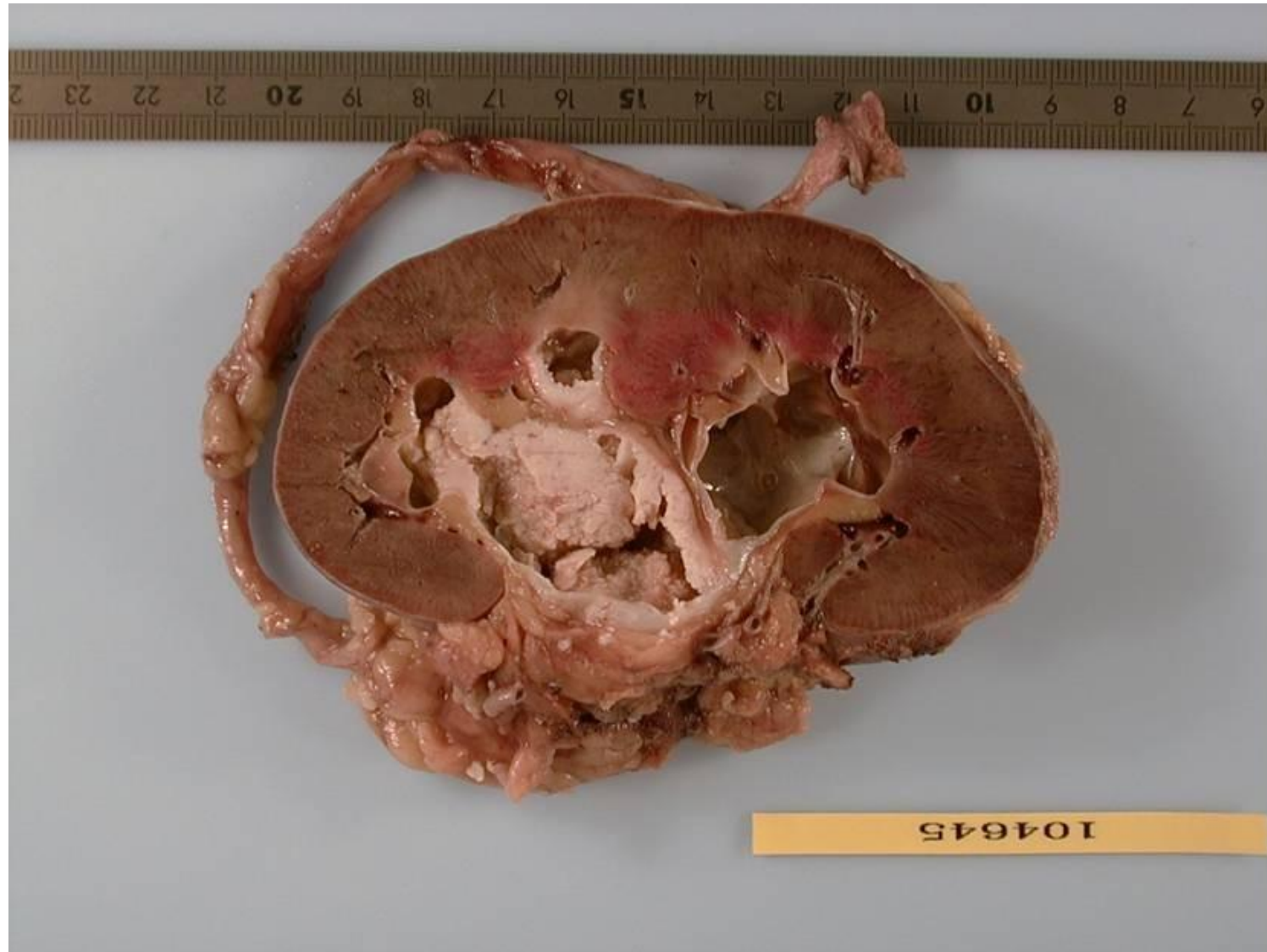
- Effet de masse :
 - Compression
 - Distension douloureuse d'une capsule (rein, foie)
- Obstruction canalaire :
 - Ictère suite à un adénocarcinome du pancréas
- Saignements
- Envahissement des plexus nerveux
 - Douleur



Infiltration tumorale péri-nerveuse











Volumineux cancer du rein



**Cancer des voies excrétrices
avec dilatation d'amont**

Invasion locale : degré d'infiltration

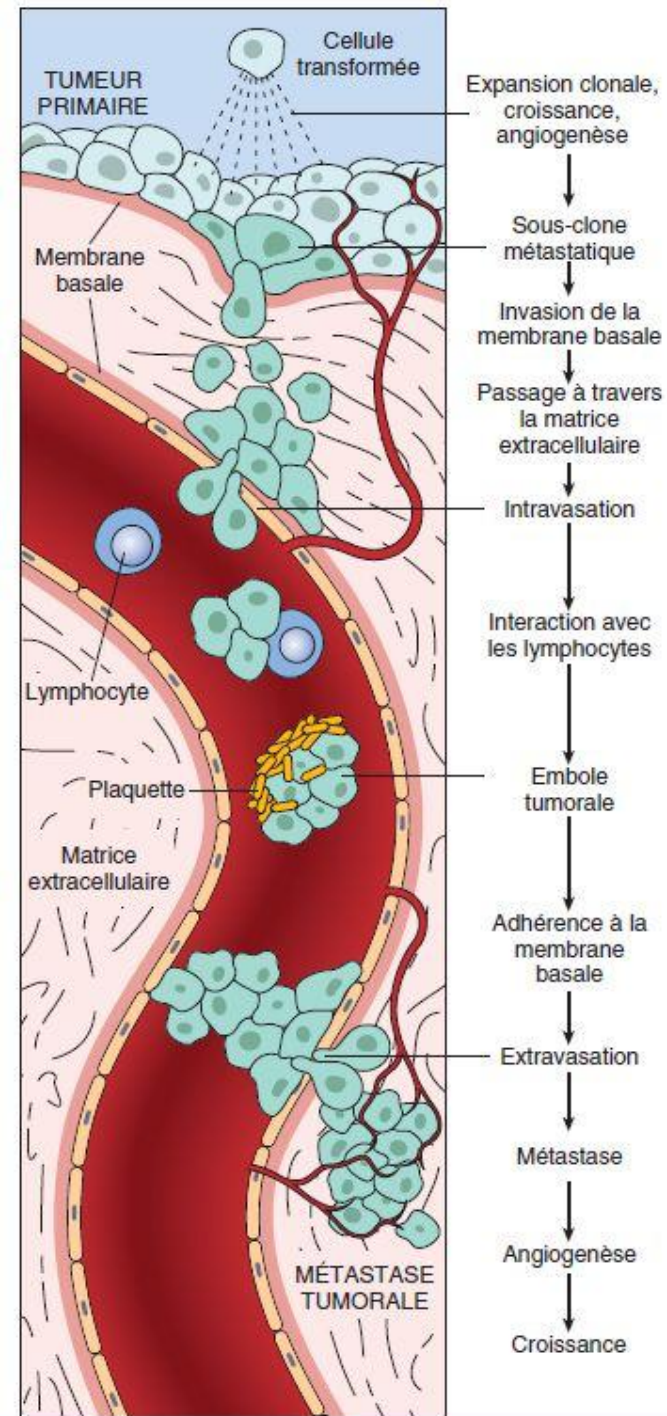
la classification des tumeurs de la vessie

		TVNIM Tumeur non infiltrante			TVIM Tumeur infiltrante			
		Tis	Ta	T1(a-b)	T2	T3a	T3b	T4a-T4b
	Urothélium Chorion Muscle superficiel Muscle profond Tissu adipeux							
	Organes de voisinage							

Métastases

- **FOYERS CANCÉREUX SECONDAIRES** développés **À DISTANCE DE LA TUMEUR PRIMITIVE** et dont la **CROISSANCE EST AUTONOME**
- Moment d'apparition dans l'histoire du cancer est variable :
 - Précoce : révélatrice de la tumeur primitive
 - Contemporaine du diagnostic de la tumeur primitive (bilan d'extension)
 - Au cours de l'évolution (tumeur primitive traitée)

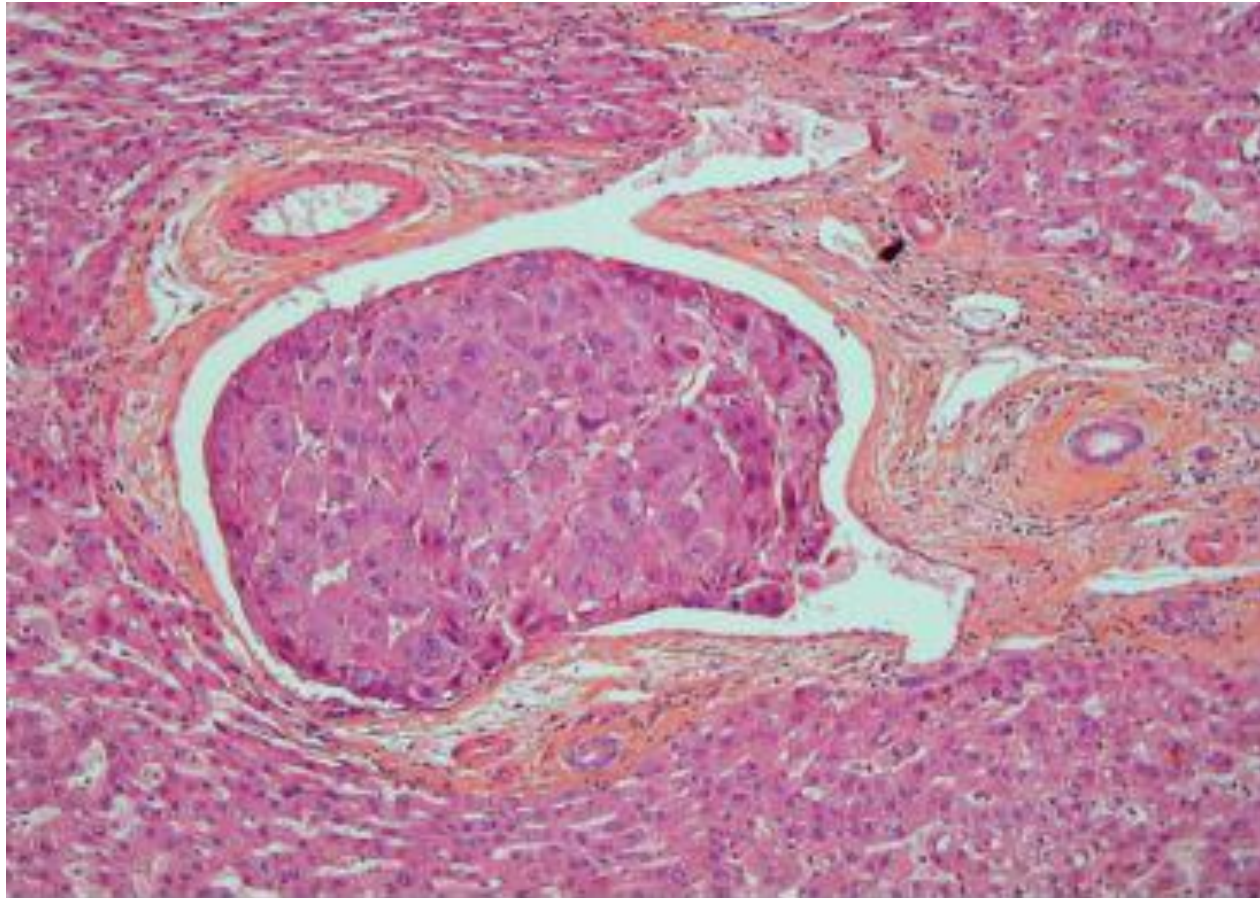
Chaque étape =
obstacle que seules un
petit nombre de cellules
vont franchir

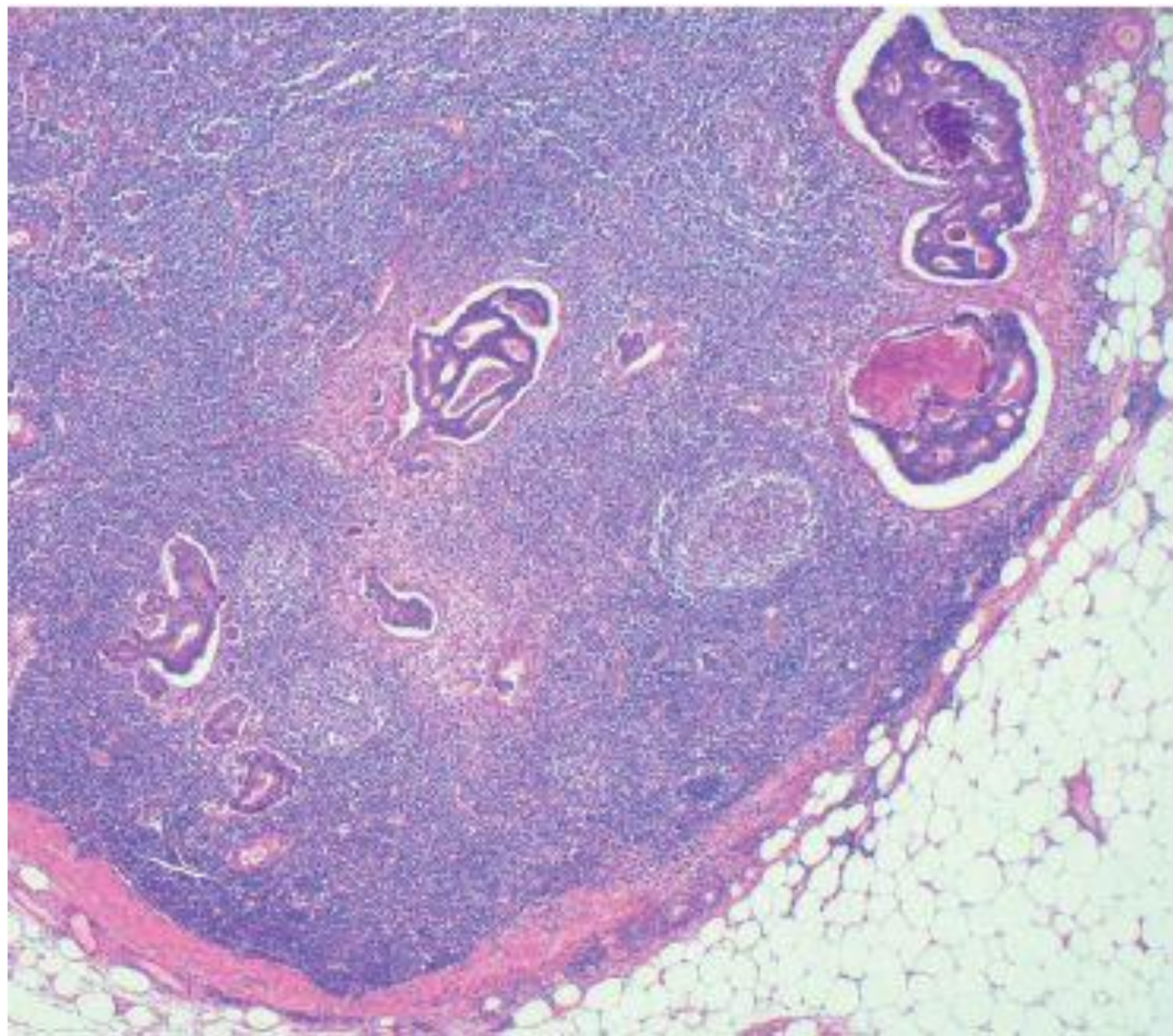


Extension lymphatique

- Voie la plus fréquente d'extension régionale ou à distance des carcinomes
- Suit le drainage ganglionnaire normal de la région atteinte :
 - Ganglions axillaires d'un cancer du sein
- 1^{er} relais ganglionnaire = ganglion sentinelle
- Envahissement du canal thoracique

Embol lymphatique

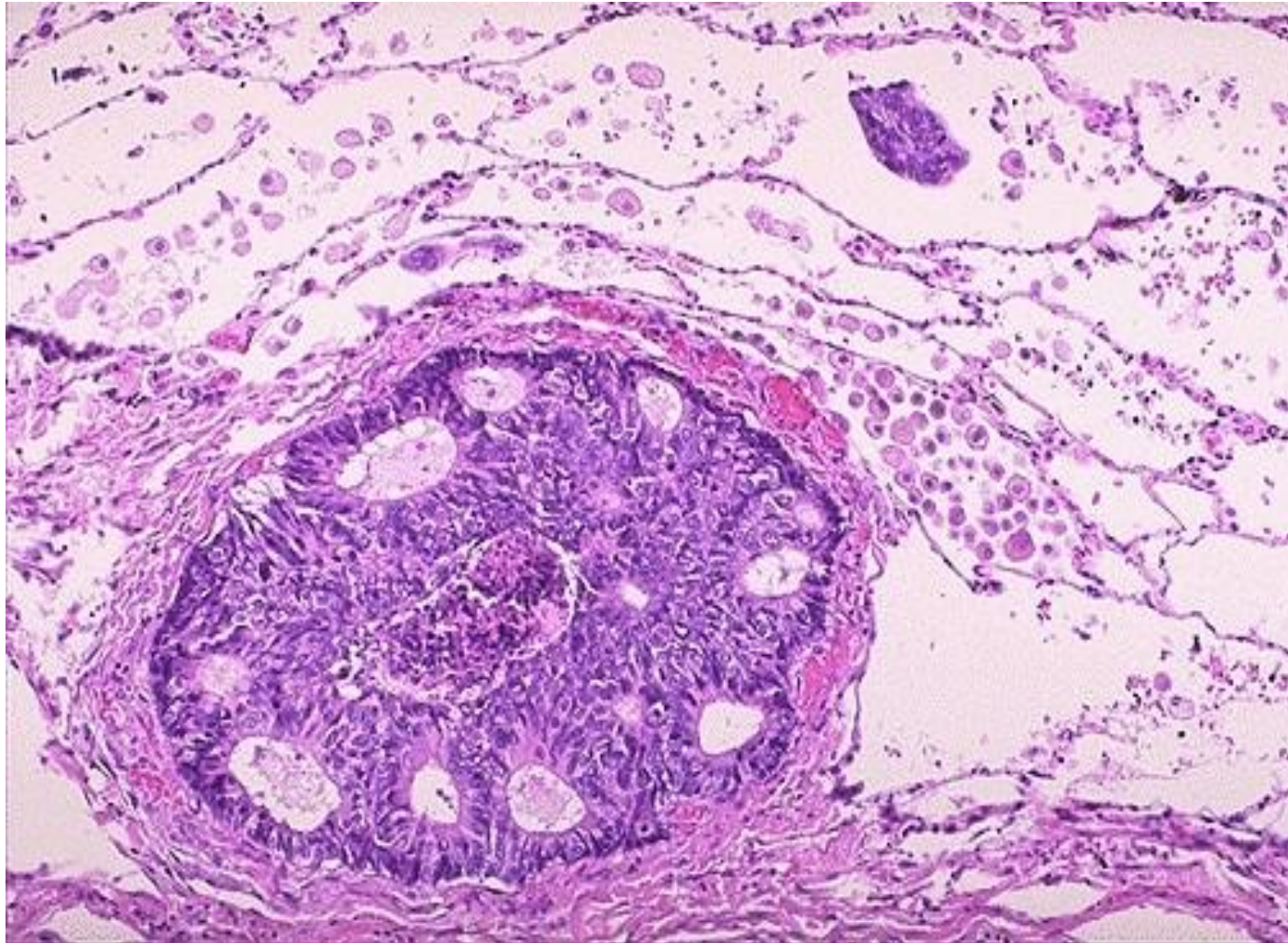




Extension hématoène

- Passage par la voie lymphatique ou par effraction des parois vasculaires
- Localisation d'arrivée dépend du mode de drainage d'aval et du 1^{er} filtre capillaire (organes filtres)
- Migration sélective :
 - os, ovaires
 - Rarement dans thyroïde, muscle, rate, etc.

Métastase pulmonaire

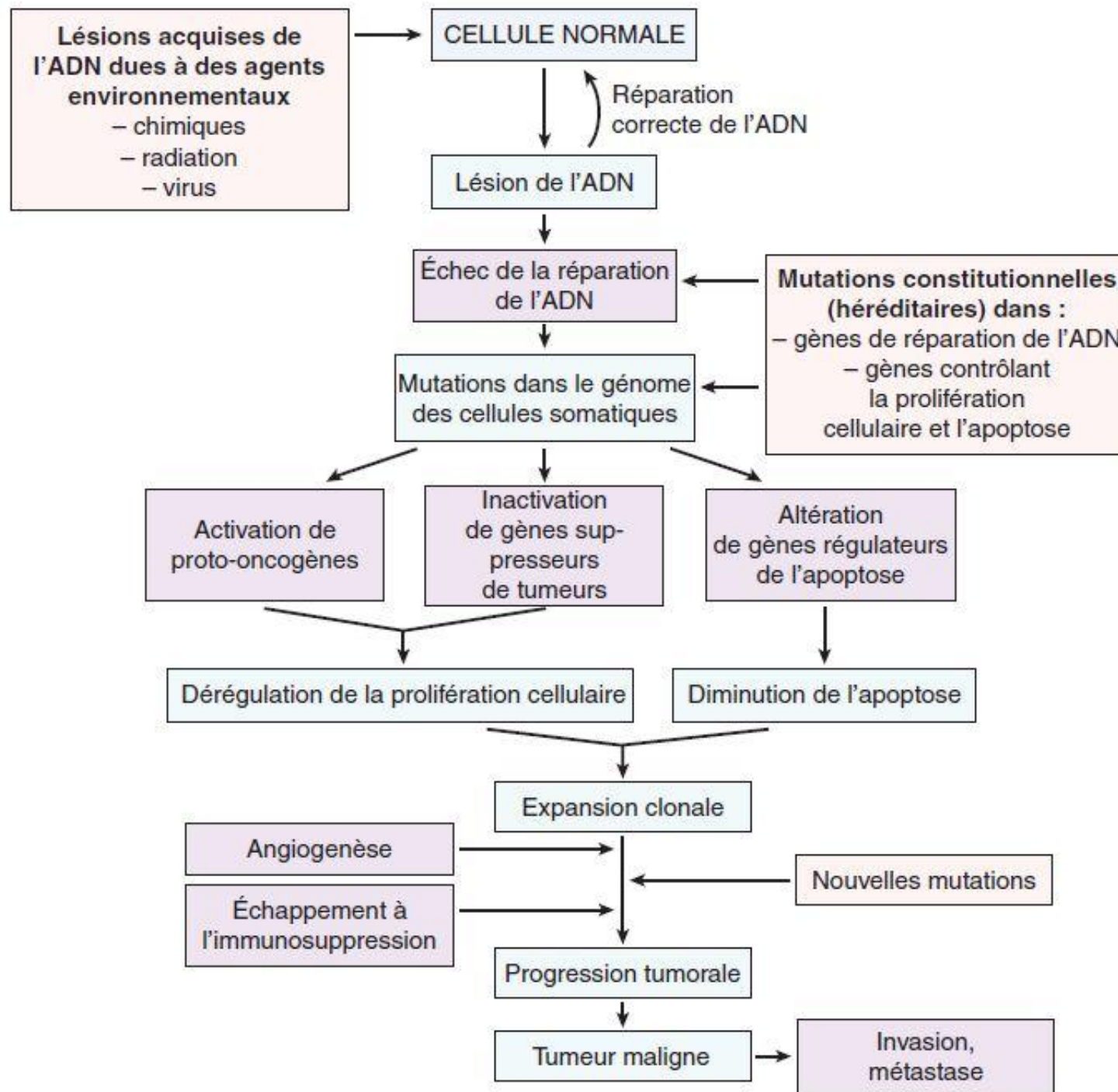




Métastases pulmonaires



En synthèse





Je vous remercie

