

**UNIVERSITE FERHAT ABBES
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE**



LE PROCESSUS CANCEREUX

3^{ème} année médecine

Pr. OUHIDA

Le processus cancéreux

Sommaire

I- Introduction

II- Le tissu cancéreux

A- La cellule cancéreuse

1- Définition

2- Caractères morphologiques

3- Caractères physiologiques

4- Organisation des cellules tumorales

B- Le stroma tumoral :

1- Définition

2- Composition du stroma

3- Différents types du stroma

4- Remaniements du stroma

III- Conditions et lésions précancéreuses, notion de dysplasie

IV- Phase locale du cancer

A- Cancer insitu

B- Cancer invasif

V- Phase générale du cancer

A- Fréquence et mode évolutif

B- Différentes étapes de la dissémination métastatique

C- Voies de diffusion

D- Sièges des métastases

E- Aspects morphologiques

OBJECTIFS :

- + Décrire les caractéristiques biologiques et morphologiques d'une cellule cancéreuse.
- + Connaître les différents constituants du stroma tumoral .
- + Connaître les différents types du stroma tumoral
- + Connaître les principales phases du processus cancéreux

Le processus cancéreux

I- Introduction:

Le cancer est un processus cellulaire dû à l'émergence et au développement d'un clone cellulaire anormal avec perte de caractères normaux et acquisition de nouveaux caractères qui se transmettent aux cellules filles.

Le tissu cancéreux est constitué :

- De cellules cancéreuses, disposées en formations plus ou moins structurées.
- Du stroma, tissu conjonctif qui assure le soutien et la nutrition de la tumeur.

II- Le tissu cancéreux:

A- La cellule cancéreuse :

1- Définition : La cellule cancéreuse est une cellule anormale douée d'un pouvoir de multiplication indéfinie et incontrôlée ayant tendance à détruire et à envahir les tissus voisins.

2- Caractères morphologiques: La cellule cancéreuse apparaît généralement différente des cellules normales. Ses caractères permettent de l'identifier, à l'état isolé (cytodiagnostic) et dans le tissu tumoral.

a- Caractères nucléaires :

- Le noyau est de taille augmentée, il peut être multiple.
- Il est de forme anormale, encochée, bourgeonnante, polylobée.
- La chromatine est abondante (polyploïdie), irrégulièrement répartie, souvent condensée contre la membrane nucléaire. Les nucléoles sont volumineux, souvent multiples.
- L'aspect du noyau varie d'une cellule à l'autre (anisocaryose). Ce polymorphisme est un bon argument cytologique de malignité.

b- Caractères cytoplasmiques :

- Le cytoplasme est plus ou moins abondant, mais le rapport nucléo-cytoplasmique est toujours augmenté.
- Il est basophile en raison de sa richesse en ARN comme dans toute cellule jeune
- Il peut contenir diverses inclusions et des vacuoles.

Mais ces caractères ne sont pas spécifiques, il n'existe aucun critère cytologique constant de malignité. Aucun de ces caractères morphologiques n'est constant. Une cellule cancéreuse peut avoir une morphologie strictement normale, même en microscopie électronique.

3- Caractères physiologiques :

a- Division cellulaire : Les mitoses sont nombreuses, elles sont irrégulières, multipolaires, avec un asynchronisme du déplacement des chromosomes et des anomalies chromosomiques. La mort de la cellule peut survenir au cours de la mitose (mitonécrose).

b- Activité fonctionnelle : La cellule cancéreuse peut présenter une baisse ou une modification de son activité fonctionnelle qui se traduit par des modifications morphologiques.

- Cellules en bague à chaton, à cytoplasme plein de mucus (coloré par le PAS et le Bleu Alcian), dans des carcinomes d'origine digestive.
- Présence de quelques striations intra-cytoplasmiques dans les sarcomes musculaires (Rhabdomyosarcomes).
- Evolution vers la kératinisation des cellules de carcinomes épidermoïdes.
- Les cellules cancéreuses peuvent avoir une activité physiologique complexe
- Des tumeurs malignes endocrines peuvent sécréter des hormones normales, sérotonine, hormones thyroïdiennes ou corticosurréaliennes.
- Des cellules cancéreuses peuvent avoir une activité fonctionnelle anormale responsable de certains syndromes paranéoplasiques.

c- Comportement : Le comportement des cellules cancéreuses vis-à-vis des cellules qui les entourent n'est pas le même que celui des cellules normales

- **Perte de la cohésion entre les cellules**, ce qui facilite leur essaimage.
- **Immortalité:** il n'y a plus d'homéostasie tissulaire ni de régulation des mitoses. Les cellules cancéreuses se multiplient activement et pénètrent les tissus qui les entourent et leurs vaisseaux.
- **Perte de l'inhibition de contact:** en culture les cellules normales cessent de se diviser quand elles entrent en contact les unes contre les autres; cependant les cellules néoplasiques continuent à proliférer de façon anarchique sur plusieurs couches.

4- Organisation des cellules cancéreuses : Les cellules cancéreuses se regroupent de façons variées, selon :

- La nature de la prolifération, c'est-à-dire la structure de son tissu d'origine
- Son degré de différenciation, une tumeur est d'autant plus différenciée qu'elle rappelle davantage le tissu normal correspondant.
- Acinus ou tubes glandulaires d'aspects très proches de ceux d'une glande normale dans les adénocarcinomes bien différenciés.
- Lobules creusés de multiples cavités dans les tumeurs modérément différenciées
- Lobules pleins ou travées dans les carcinomes peu différenciés. Nappes homogènes, ou faisceaux de cellules fusiformes dans les sarcomes.
- On parle de carcinome indifférencié (anaplasique) quand il n'a aucun caractère morphologique permettant de reconnaître son origine ou son type.

Dans les cas où l'identification morphologique du carcinome est difficile, on peut s'aider :

- d'une étude immunohistochimique
- d'une étude ultrastructurale pour reconnaître des organites intra-cytoplasmiques (plus rarement).

B- Le stroma:

1- Définition : Le stroma est un tissu conjonctif néoformé, fourni par l'hôte, non tumoral, assurant le soutien et la nutrition des cellules tumorales. Il représente une modification du tissu conjonctif de soutien normal de l'organe, qui s'adapte à la prolifération tumorale et à la destruction du tissu normal. Il est en remaniement constant, puisqu'il doit suivre la croissance de la tumeur. Si celle-ci est rapide, la nutrition est insuffisante et le tissu cancéreux se nécrose.

2- Composition du stroma :

- Le stroma est constitué de cellules conjonctives normales, de fibres collagènes et élastiques, de vaisseaux sanguins (l'angiogenèse joue un rôle important dans le développement du cancer et sa propagation) et lymphatiques, et même de nerfs.
- Le stroma est abondant dans les carcinomes ou il est bien individualisé
- Par contre, il est intimement intriqué à la prolifération néoplasique dans les sarcomes ou il est réduit à des vaisseaux sanguins et des lacunes vasculaires.

- Dans certaines tumeurs (cancers endocriniens, carcinome hépatocellulaire), le stroma s'adapte à la différenciation de la tumeur et prend un type endocrine (stroma adaptatif).

3- Différents types du stroma : Le stroma peut présenter des aspects morphologiques variés. Ces aspects vont conditionner la morphologie générale du cancer

- **Stroma tumoral commun:** il comporte des trousseaux conjonctifs riches en fibres de collagène qui constituent également l'axe des papilles.
 - **Stroma tumoral atrophique:** réduit à de rares et grêles cordons de collagène et de réticuline. Il se voit surtout dans les sarcomes.
 - **Stroma tumoral hyperplasique :** secondaire à la production excessive de fibres de collagène réalisant une fibrose collagénique au sein de laquelle les éléments tumoraux sont dispersés isolément, groupés en petits amas, ou réalisent des structures glanduliformes. Ce type de stroma est responsable de l'induration de la tumeur et des zones infiltrées. Exp: limite plastique de l'estomac.
- **Stroma tumoral adaptatif**

4- Remaniements du stroma : Le stroma peut être le siège d'une réaction inflammatoire. Cette stroma-réaction peut:

- présenter un aspect exsudatif (œdème)
- Il peut y apparaître des métaplasies (cartilage, os), des dépôts amyloïdes, des imprégnations calcaires
- être très cellulaire ou riche en collagène (fibrose).

On a parfois donné au stroma une valeur pronostique. Une stroma-réaction riche en amas lymphoïdes témoignerait d'une réaction immunologique au cancer et serait d'un meilleur pronostic.

III- Conditions et lésions précancéreuses, notion de dysplasie :

Les conditions précancéreuses sont des états cliniques associés à un risque significativement élevé de survenue de cancer. Elles permettent de déterminer des populations à risque pour un cancer donné.

Les lésions précancéreuses sont des anomalies histopathologiques détectables avant l'apparition d'un cancer.

Certains cancers apparaissent aussi sur des lésions pré-existantes, comme les carcinomes

développés sur des cicatrices de brûlure ou des lésions de radiodermite.

Une condition précancéreuse est donc distincte d'une lésion précancéreuse

Les dysplasies : sont des troubles acquis de l'homéostasie cellulaire résultant d'anomalies génétiques qui altèrent le contrôle de la prolifération et la maturation cellulaire. Les dysplasies ne sont décrites que dans les épithéliums (col utérin, tube digestif, voies aériennes, glande mammaire, voies urinaires...) et sont des lésions précancéreuses car les cellules dysplasiques peuvent, inconstamment et dans un délai très variable, se transformer en cellules cancéreuses par accumulation d'autres anomalies génétiques.

Remarque

Le terme de « dysplasie » a un deuxième sens, plus près de son étymologie (*dys*/anomalie ; *platein*/construire). Il désigne toute lésion résultant d'une anomalie du développement d'un tissu, d'un organe ou d'une partie de l'organisme (ex : dysplasie rénale, dysplasie dentaire). Il est également utilisé pour désigner certaines maladies constitutionnelles rares, à caractère malformatif plus ou moins manifeste (ex : dysplasie fibreuse des os).

Caractères microscopiques des dysplasies ;

La dysplasie peut être diagnostiquée par l'examen anatomopathologique :

- **architecture tissulaire** : augmentation de la densité cellulaire, diminution de la différenciation cellulaire, anomalies de la polarité cellulaire, désorganisation de l'épithélium
- **cytologie** : mitoses en nombre augmenté, augmentation des rapports nucléocytoplasmiques, anisocytose et anisocaryose

IV- Phase locale du cancer :

A- Cancer insitu : Le cancer in situ est un cancer au stade initial de son développement, limité au tissu qui lui a donné naissance. Sa définition est microscopique. En pratique il n'est reconnaissable que dans les structures épithéliales limitées par une membrane basale (épithéliums de revêtement, glandes et leurs canaux excréteurs). Il s'oppose au carcinome invasif dont les cellules franchissent la basale et envahissent le tissu conjonctif.

EXP: Carcinome in situ du col utérin : Son diagnostic est fait sur l'association de modifications cellulaires et architecturales.

A l'échelon cellulaire, il s'agit de critères cytologiques de malignité :

- Basophilie cytoplasmique exagérée
- Augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique
- Polymorphisme et atypies des noyaux qui sont hyperchromatiques avec des contours anguleux
- Mitoses nombreuses, parfois anormales, situées dans toutes les couches de l'épithélium.

A l'échelon tissulaire, il existe un bouleversement architectural :

- Les cellules ne se différencient plus à partir des couches basales vers la surface de l'épithélium
- Les noyaux des cellules superficielles ne s'orientent pas parallèlement à la surface et restent identiques à ceux des couches profondes.
- Il existe une discontinuité nette entre la zone carcinomateuse et l'épithélium normal voisin
- La membrane basale est respectée.

Le carcinome *in situ* peut demeurer non invasif pendant plusieurs années, mais évolue spontanément dans la très grande majorité des cas en un carcinome invasif.

Le dépistage des carcinomes *in situ* est très important pour le pronostic, car à ce stade aucune métastase ne s'est constituée. Le traitement peut être local et curatif.

B- Cancer invasif : Les cellules cancéreuses, qui ont remplacé les cellules normales du tissu, se multiplient, s'organisent, envahissent les tissus voisins et entraînent un bouleversement de l'architecture de l'organe, avec remaniements de la trame conjonctive et constitution de la stroma-réaction.

Au cours de cette phase, la prolifération envahit l'organe de proche en proche, par continuité. Dans un organe plein et homogène (foie, rein), elle forme une masse arrondie, unique. Dans un organe structuré comme le tube digestif, le carcinome, né de l'épithélium de la muqueuse (envahit successivement les différentes tuniques pariétales (muqueuse, sous-muqueuse,)).

V- Phase générale du cancer :

- Cette phase se caractérise par la diffusion du processus cancéreux dans l'organisme, avec atteinte d'autres organes
- Une métastase se définit comme l'apparition d'un foyer néoplasique situé à distance de la tumeur initiale, de même nature qu'elle et sans relation de contiguïté.

A- Fréquence et mode évolutif :

- La fréquence varie selon le type de prolifération : le carcinome baso-cellulaire ne donne pas de métastase, les mélanomes et les cancers bronchiques donnent des métastases ubiquitaires.
- Une métastase peut :
 - apparaître tardivement après plusieurs années de l'exérèse de la tumeur primitive.
 - Etre révélatrice d'une tumeur maligne.
 - Se développer de façon synchrone (découverte lors d'un bilan d'extension).

B- Différentes étapes de la dissémination métastatique :

Que ce soit par voie sanguine ou lymphatique, les cellules cancéreuses qui quittent le foyer tumoral initial doivent franchir des étapes successives : chaque étape représente un obstacle que seul un petit nombre de cellules cancéreuses ayant réussi à s'adapter à un nouvel environnement réussiront à franchir.

1- Détachement cellulaire et invasion de la matrice extra-cellulaire : C'est une étape limitante qui met en jeu les molécules d'adhésion (perte de l'ancrage cellulaire), les protéases extra-cellulaires (dégradation de la matrice extra-cellulaire), et des facteurs de mobilité. L'environnement joue un rôle majeur : stroma réaction et mise en place de l'angiogenèse, prérequis indispensable à la progression tumorale.

2- Intravasation : Il s'agit du passage dans le courant sanguin ou lymphatique. Il se fait soit au sein de la tumeur dans les petits vaisseaux induits par l'angiogenèse qui sont très perméables, soit en périphérie de la tumeur dans les petits vaisseaux lymphatiques.

Le passage des membranes basales vasculaires fait intervenir les processus déjà décrits pour l'invasion locale de la tumeur primitive.

3- Survie dans la circulation :

Dans la circulation, les cellules cancéreuses ne prolifèrent pas. Elles doivent résister à des

agressions mécaniques : pression sanguine, élongation et friction dans les capillaires.

Elles ont tendance à s'agréger pour résister aux agressions (embolies néoplasiques).

De plus, les cellules cancéreuses sont en contact avec les cellules circulantes du système immunitaire (*natural killer*, lymphocytes T cytotoxiques) qui lysent une grande partie d'entre elles. L'agrégation plaquettaire parfois induite au contact des cellules tumorales pourrait les protéger des agressions mécaniques, les isoler des cellules cytotoxiques et favoriser leur adhésion aux parois vasculaires.

4- Extravasation :

Les mécanismes impliqués semblent proches de ceux mis en jeu lors de l'extravasation des leucocytes dans les sites inflammatoires :

- contact adhésif entre des motifs de la cellule cancéreuse reconnu par la E-sélectine des cellules endothéliales (roulement)
- deuxième contact adhésif entre l'intégrine et son ligand endothélial qui immobilise la cellule.

D'autres interactions cellulaires peuvent intervenir

- la cellule tumorale provoque la rétraction des cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux, découvrant ainsi les protéines de la membrane basale. Elle se fixe ensuite à la membrane basale par l'intermédiaire de récepteurs. Puis ses enzymes dégradent les protéines et perforent la membrane basale. Des protubérances tentaculaires s'infiltrant dans la zone endommagée et la cellule tumorale s'introduit dans cet orifice tout en continuant de produire des enzymes qui lui permettent d'atteindre les couches de la matrice extra-cellulaire situées sous la couche basale et de pénétrer dans le tissu sous-jacent.

5- Invasion d'un nouveau territoire : L'invasion est un phénomène actif complexe par lequel les cellules tumorales qui ont quitté la circulation sanguine envahissent les tissus. C'est une étape limitante et peu de cellules y parviennent. Un écosystème favorable est indispensable à leur survie et à leur prolifération :

- nécessité de molécules d'adhésion leur permettant 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 3 mm.

Comme au sein de la tumeur primitive, la stroma réaction et l'angiogénèse vont pouvoir jouer leur rôle. Des cellules tumorales pourront à leur tour s'échapper et former ailleurs de nouvelles métastases

C- Voies de diffusion :

1- Voie lymphatique : C'est la principale voie de diffusion des carcinomes.

Au cours de la phase locale, les cellules cancéreuses pénètrent les vaisseaux lymphatiques et sont transportées jusqu'aux ganglions. Au niveau du ganglion, les cellules cancéreuses :

- peuvent y être détruites.
- peuvent se fixer en restant quiescentes.
- peuvent se fixer dans le ganglion, s'y multiplier pour donner une métastase ganglionnaire palpable, et éventuellement entraîner une stase sous-jacente importante de la lymphe,
- peuvent traverser le ganglion, et gagner les relais ganglionnaires suivants, soit dans le sens normal du courant, soit à contre-courant, en cas de stase lymphatique.

La présence d'embolies lymphatiques lors de l'examen des pièces d'exérèse chirurgicale, et la présence de ganglions envahis sont des signes d'agressivité de la tumeur. Elle rend le pronostic plus péjoratif et incite souvent à la prescription d'un traitement adjuvant (radiothérapie ou chimiothérapie).

2- Voie sanguine : La diffusion par voie sanguine existe surtout dans les sarcomes.

3- Autres voies : Dans les cavités, pleurale ou péritonéale, il est fréquent de trouver de multiples foyers métastatiques vraisemblablement dus à une migration de cellules dans la cavité avec greffe et multiplication secondaire.

D- Sièges des métastases :

La répartition des métastases hématogènes n'est pas univoque. Elle dépend, au moins en partie, du mode de drainage veineux de l'organe atteint par la tumeur, et du premier filtre capillaire à travers lequel passe le sang en aval.

Schématiquement, on distingue 4 localisations différentes (lois de Walter) :

• **Type pulmonaire :** Les cellules circulantes à partir d'un cancer broncho-pulmonaire sont déversées dans les veines pulmonaires, puis le cœur gauche et la grande circulation, donnant des métastases ubiquitaires (os, foie, encéphale, reins, surrénales, etc.)

• **Type hépatique :** Les cellules circulantes à partir d'un cancer du foie gagnent le cœur droit par les veines sus-hépatiques, puis le poumon où elles forment des métastases.

Dans un second temps, elles peuvent traverser le filtre pulmonaire et donner des métastases dans tout l'organisme.

- **Type cave :** Les cellules drainées par le système cave atteignent en priorité le poumon, puis tout l'organisme (pelvis, rein, etc.)

- **Type porte :** Les cellules issues d'un cancer digestif sont drainées par le système porte vers le foie où elles donnent spécifiquement des métastases (colon, estomac), pouvant donner ensuite des métastases de type hépatique et pulmonaire

Mais il existe des affinités électives de certaines tumeurs pour certains organes :

- métastases osseuses des cancers du sein, de la thyroïde, du rein et de la prostate
- métastases ovariennes des cancers gastriques (tumeur de Krukenberg)
- métastases ganglionnaires sus-claviculaires des cancers digestifs (ganglion de Troisier).

E- Aspects morphologiques :

Macroscopie : La métastase est une masse généralement arrondie, blanchâtre, homogène si elle est petite, avec des remaniements nécrotiques, hémorragiques ou kystiques lorsqu'elle est volumineuse. Elle n'entraîne pas toujours une augmentation de volume du viscère ou du ganglion atteint. Dans le poumon, il peut exister des nodules multiples (en lâcher de ballons).

Microscopie : la structure des métastases est généralement identique à celle de la tumeur primitive, mais la différenciation peut être plus poussée ou au contraire moindre. L'identité de structure permet parfois, si la métastase est le premier signe du cancer, d'orienter les investigations vers l'organe d'origine, ou même d'affirmer le siège de la tumeur primitive (cancer à cellules claires du rein par exemple). A l'inverse certaines métastases peuvent être prises pour des tumeurs primitives (métastase pulmonaire unique d'un carcinome épidermoïde).