

**I-INTRODUCTION:**

Le développement du cancer (du développement clonal initial à partir d'une cellule souche à la dissémination métastatique du processus cancéreux) passe par différents stades, identifiables sur le plan morphologique, mais également sur le plan génétique ou moléculaire. Dépister les états précancéreux et reconnaître un cancer à un stade très précoce permet de proposer aux patients des traitements conservateurs et efficaces.

L'Histoire naturelle des cancers comprend :

- Un stade initial
- Un stade d'invasion locale
- Un stade de généralisation : survenue de métastases

**II-STADE INITIAL :**

Le processus cancéreux débute par :

- Une lésion génétique d'une ou plusieurs cellules
- Une expansion clonale d'une cellule lésée.

Les cellules cancéreuses ultérieures dérivent d'un même clone : elles sont **monoclonales**. La monoclonalité est un élément diagnostique en faveur de la nature cancéreuse d'une prolifération cellulaire. Elle peut être mise en évidence par immunohistochimie au niveau des cellules plasmocytaires : une tumeur à différenciation plasmocytaire exprimant une seule chaîne légère d'immunoglobuline (kappa ou lambda) est maligne. La monoclonalité peut également être mise en évidence par des techniques de biologie moléculaire utiles pour le diagnostic de certains lymphomes.

D'autres lésions génétiques surviennent. Puis apparaissent les premières lésions reconnaissables à l'examen microscopique. Elles forment un ensemble lésionnel complexe généralement appelé **dysplasie** associant :

- Des anomalies de nombre des cellules : hyperplasie
  - De la différenciation : dédifférenciation, différenciation anormale
  - Des anomalies cyto-nucléaires
  - Une activité mitotique souvent augmentée
  - Des figures d'apoptose
- Et, dans les formes les plus avancées, désorganisation architecturale.

L'accumulation de lésions génétiques aboutit à la **formation d'un cancer** avec son potentiel d'invasion des tissus voisins et de métastases. Le moment de la transformation de la dysplasie (lésion précancéreuse) en cancer n'est pas défini avec précision.

Au niveau des épithéliums séparés du tissu conjonctif par une membrane basale bien distincte, il est possible de décrire un stade de cancer in situ (**carcinome in situ**) :

- Généralement, le carcinome in situ ne se distingue pas des degrés les plus avancés de dysplasie (dysplasie sévère) car il comporte les mêmes anomalies (atypies cyto-nucléaires, mitoses anormales, désorganisation architecturale)

— Comme la dysplasie épithéliale, le carcinome in situ est limité à l'épithélium et ne franchit pas la membrane basale

— Un carcinome in situ risque de se transformer en carcinome invasif, mais ne donne pas lui-même de métastase

Exemple : col utérin

- Infection par papillomavirus (virus oncogènes sexuellement transmis) →
- Survenue d'une dysplasie du col utérin non détectée par des frottis cervico-vaginaux
- Survenue 10 ans plus tard d'un carcinome épidermoïde invasif du col utérin
- Métastase ganglionnaire iliaque

— Un carcinome in situ peut être associé à un carcinome invasif développé en un autre point de l'épithélium.

En dehors des épithéliums, il n'est pas possible de définir un stade de cancer in situ (sauf pour la lignée germinale testiculaire). Le terme de dysplasie est alors utilisé pour désigner la survenue d'atypies cyto-nucléaires en l'absence de signes d'invasion franche

### III- CONDITION PRECANCEREUSE

Affection caractérisée par un risque élevé de survenue d'un cancer. Une condition précancéreuse est distincte d'une lésion précancéreuse. Exemple :

- La polypose colique familiale est une condition précancéreuse car son évolution se complique constamment de cancers coliques
- Elle se traduit par la survenue de multiples adénomes coliques (tumeurs à malignité potentielle)
- Ces adénomes se compliquent de dysplasie (lésion précancéreuse)
- La dysplasie précède le développement d'un adénocarcinome.

Le développement du cancer doit être prévenu par un traitement approprié (colectomie dans le cas d'une polypose colique familiale).

Polype  $\implies$  Dysplasie de bas grade  $\implies$  dysplasie de haut grade  $\implies$  carcinome in situ  $\implies$  carcinome invasif.

### IV-STADE D'INVASION LOCALE

L'invasion des structures normales d'un tissu est une caractéristique des cellules cancéreuses.

Au niveau des épithéliums, la première étape est le **franchissement de la membrane basale**.

Puis, les cellules cancéreuses envahissent les structures de proche en proche. Ceci définit

**l'extension par contiguïté**. Deux mécanismes sont en jeu :

- La mobilité des cellules cancéreuses qui se dispersent dans le tissu de façon plus ou moins centrifuge en s'insinuant entre les structures préexistantes
- La destruction des structures préexistantes par des protéases d'origine tumorale.

L'aspect macroscopique dépend du type de l'organe et de l'importance des phénomènes de destruction :

— organe plein : nodule, cavité en cas de nécrose tumorale centrale

— organe creux :

- développement dans la lumière (exophytique) : polype, bourgeonnement
- développement vers la profondeur : ulcération, infiltration.

Certaines tumeurs sont kystiques (cancers de l'ovaire).

L'extension par contiguïté et la réaction stromale sont responsables des caractères habituels des cancers : mauvaise limitation, adhérences.

L'infiltration sans destruction, ni effet de masse, peut être à l'origine d'une augmentation de volume diffuse de l'organe, voire s'étendre sans modification macroscopique.

- L'extension locale est souvent responsable de signes cliniques :
  - compression d'un canal excréteur : un cancer du pancréas comprimant le canal cholédoque est à l'origine d'un ictère
  - envahissement autour de nerfs : douleurs
  - rupture dans une lumière : un cancer du rein envahissant un calice provoque une hématurie.
  - D'autres manifestations ne sont pas dues à l'extension locale, mais à l'action à distance de différentes substances secrétées par la tumeur : il s'agit des syndromes paranéoplasiques (hypercalcémie, polyglobulie,...).
- L'extension locale conditionne en grande partie la possibilité de pratiquer une résection chirurgicale de la tumeur. La **résécabilité** est souvent un facteur pronostic majeur pour les cancers. Il peut être nécessaire de pratiquer des examens extemporanés pour savoir lors de l'intervention si l'excérèse est en zone saine. Au niveau de la pièce de résection, l'examen anatomopathologique précise le stade d'extension, le plus souvent en utilisant la **classification TNM** qui dépend de chaque organe.

Certains éléments sont importants pour le pronostic :

- la **profondeur de l'extension** appréciée soit par la couche la plus profonde atteinte (cancers du colon, vessie), soit par mesure précise depuis la surface (mélanomes cutanés, cancer de la langue,...).
- la présence d'**emboles tumoraux**, c'est à dire la présence d'amas de cellules tumorales dans les vaisseaux : cette atteinte signifie que la tumeur a accès à la circulation, et donc risque d'être déjà disséminée.

#### **V- STADE DE DISSIMINATION METASTATIQUE**

Les métastases sont des foyers secondaires situés à distance d'un foyer primitif. La survenue de métastases est liée à la **circulation de cellules tumorales** qui s'implantent à distance dans un autre organe, puissent croître pour former une deuxième tumeur indépendante de la première.

**Deux types de métastases** sont décrits :

- les métastases ganglionnaires lymphatiques régionales
- les métastases à distance viscérales ou ganglionnaires lymphatiques.

Dans le bilan d'extension, les métastases ganglionnaires régionales sont classifiées par la lettre N, les métastases à distance par la lettre M.

Trois voies de métastases sont décrites :

- la voie lymphatique
- la voie sanguine
- la voie cavitaire (plèvre, cavité péritonéale, canal lombaire).

Une tumeur peut également ensemer un trajet de ponction ou de biopsie (sarcomes), mais il ne s'agit pas de métastase.

### ***1° L'extension lymphatique***

- C'est la voie la plus fréquente de dissémination des carcinomes mais peut se rencontrer également au cours des sarcomes.
- Les cellules tumorales envahissent les vaisseaux lymphatiques, migrent dans la lumière par un phénomène voisin de la diapédèse leucocytaire et gagnent le sinus périphérique du ganglion lymphatique le plus proche (ganglion de drainage) dans lequel elles se multiplient (métastase ganglionnaire).

### ***2° L'extension hématogène:***

- C'est due à l'effraction de la paroi vasculaire sanguine par les cellules tumorales. Cette effraction est d'autant plus facile que les vaisseaux du stroma ont une paroi mince et qu'il existe, dans certaines tumeurs (sarcomes), des lacunes vasculaires directement bordées de cellules tumorales.
- La diffusion par voie sanguine est commune aux sarcomes et aux carcinomes. Cette extension hématogène est le mode d'extension métastatique aux organes relais, en particulier le poumon, le foie et les os.

### ***3° la voie endocavitaire:***

- L'essaimage direct par une cavité naturelle peut se produire lorsqu'une tumeur maligne s'étend jusqu'à cette cavité comme les cavités pleurale ou péritonéale, les espaces méningés ou une cavité articulaire.
- le mécanisme est légèrement différent: en général, la tumeur envahit le feuillet bordant la cavité, puis se rompt dans celle-ci. Les éléments tumoraux, en règle associés à un épanchement liquidien à type d'exsudat, souvent hémorragique, s'implantent à distance.

### ***4° Fréquence et mode évolutif des métastases :***

La fréquence des métastases varie selon le type de prolifération:

- ▶ Pas métastase dans les gliomes (système nerveux central).
- ▶ Les métastases des carcinomes cutanés sont exceptionnelles.
- ▶ A l'inverse, les mélanomes malins, certains carcinomes bronchiques, sont fréquemment l'objet d'une dissémination métastatique.

**Par rapport au foyer primitif**, les métastases surviennent en général au cours de l'évolution d'un cancer connu, parfois très longtemps après que ce cancer ait été diagnostiqué et traité. Parfois, la dissémination métastatique se produit très précocément, les métastases étant présentes dès le début de la phase clinique de la maladie (métastases synchrones). Dans certains cas, ce sont les métastases qui révèlent le cancer dont le foyer primitif n'est pas connu et doit être identifié.

Les métastases peuvent évoluer de façon très rapide (syndrome métastatique aigu), ou au contraire être tolérées longtemps, ou même exceptionnellement régresser.

#### 4• Aspects anatomopathologiques des métastases

##### ➤ Aspects macroscopiques :

*Une métastase peut être unique et présenter le même aspect macroscopique qu'une tumeur primitive.*

*Certains aspects sont plus particulièrement évocateurs de métastases :*

- nodules multiples disséminés dans un organe (« lâcher de ballons » pulmonaire)
- envahissement diffus d'un organe (lymphangiome carcinomateux pulmonaire)
- envahissement de dehors en dedans autour d'un organe creux (vessie, colon,...).

Les métastases ganglionnaires lymphatiques provoquent ou non une augmentation de volume du ganglion (adénopathie). Une adénopathie au voisinage d'un cancer n'est pas synonyme de métastase : il peut s'agir d'une adénite, d'un blocage lymphatique.

##### ➤ Aspects microscopiques

Une métastase peut être identique à la tumeur primitive ou être plus différenciée, moins différenciée, ou ne comporter qu'une composante d'une tumeur complexe.

Le type histologique de la tumeur (carcinome épidermoïde, adénocarcinome, mélanome) peut orienter la recherche du foyer primitif en cas de métastase précoce. Certains marqueurs immunohistochimiques sont utiles :

- soit pour identifier un type tumoral : HMB45 orientant vers un mélanome
- soit pour identifier plus ou moins précisément un tissu particulier : PSA (prostate specific antigen), thyroglobuline (thyroïde).

#### 5• Sièges des métastases

Les métastases touchent de façon préférentielle des organes filtres, dans lesquels il y a un important débit circulatoire :

- circulation porte : foie
- circulation générale : poumons, os, rein, cerveau
- circulation lymphatique : ganglion lymphatique dans le territoire de drainage lymphatique.

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

- métastases osseuses des cancers de la prostate du sein, de la thyroïde, du rein
- métastases cérébrales des cancers bronchiques
- métastases ovariennes des cancers gastriques (tumeur de Krukenberg)
- métastases cutanées des cancers du sein...

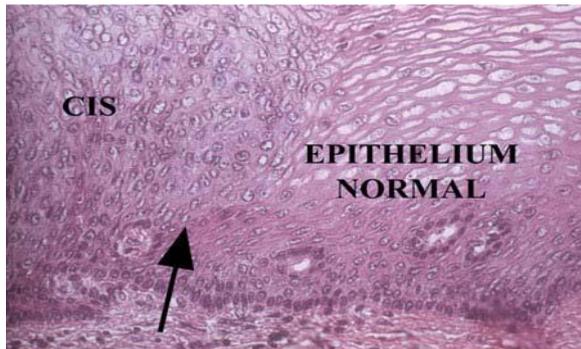
**6• Risque et traitement des métastases :**

Une grande part du traitement des cancers vise à prévenir la survenue de métastases. Le risque métastatique dépend :

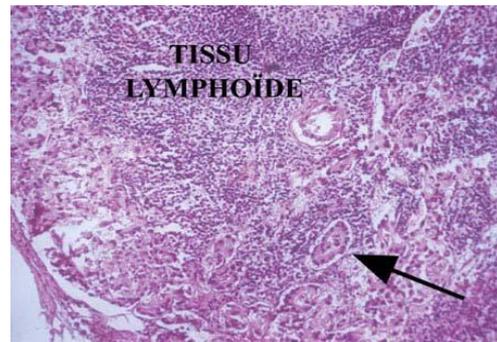
- du type histologique de la tumeur
- de l’histopronostic
- de l’extension locale
- de l’extension régionale.

D’une façon générale, plus le traitement est précoce, moins la tumeur est étendue, et moins élevé est le risque métastatique. Si le risque de métastase est élevé, il justifie des traitements à but préventif :

- chimiothérapie
- curage ganglionnaire prophylactique.



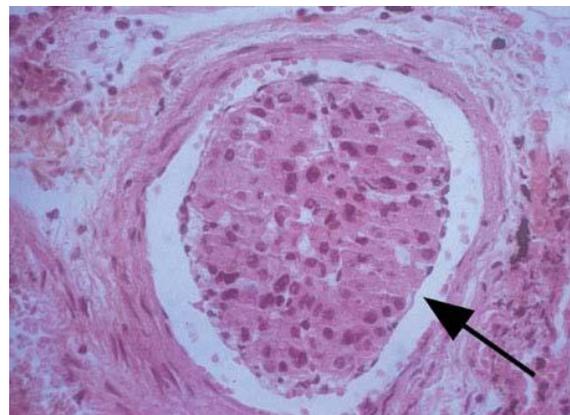
Lésion de CIS / épithélium normal



Métastase ganglionnaire d'un carcinome



Multiple métastases hépatiques



Embole tumorale vasculaire