

# Chapitre 2

## Pathologie

### Pathologie générale

#### Inflammation

Le processus inflammatoire est l'ensemble des phénomènes réactionnels (vasculaire, cellulaire et humoral) déclenchés dans un organisme vivant par l'agression d'un agent pathogène exogène (biochimique, chimique, infectieux, physique) ou endogène (dégénératif, immunologique, métabolique, trophique, tumoral). Les cellules de l'inflammation comprennent les lymphocytes, les cellules phagocytaires ou phagocytes (polynucléaires principalement neutrophiles, monocytes, macrophages), les mastocytes et les polynucléaires basophiles, les fibroblastes.

La réaction inflammatoire se déroule dans un tissu vascularisé en deux phases successives étroitement liées :

- vasculosanguine (exsudative) : congestion, œdème, diapédèse (passage du sang des vaisseaux à travers les tissus), phagocytose (microphagocytose par les polynucléaires) ;
- cellulaire (lymphocytes, plasmocytes, macrophages) : différenciation (adaptation des cellules), chimiotactisme (mobilisation), prolifération.

#### Types d'inflammation

- Prédominance de lymphocytes et macrophages (cytokines +++) → réponse immunitaire de type cellulaire.
- Prédominance de lymphocytes et plasmocytes → réponse immunitaire de type humoral.

#### Généralités sur les tumeurs

Une tumeur (ou néoplasie) est définie comme une prolifération excessive échappant aux mécanismes de régulation normaux (contrôles de l'homéostasie

tissulaire et de différenciation cellulaire), aboutissant à une néoformation tissulaire ressemblant plus ou moins à un tissu normal homologue (adulte ou embryonnaire) aux dépens duquel elle s'est développée, ayant tendance à persister et à s'accroître. Toutes les proliférations cellulaires excessives ne sont cependant pas des tumeurs.

#### Catégories de tumeurs

Les tumeurs bénignes sont des néoformations tissulaires très proches des tissus normaux par leur structure. Elles ont un développement strictement local.

Les tumeurs malignes ou cancers sont des proliférations indéfinies de lignée cellulaire. Il s'agit de tumeurs plus ou moins différenciées par rapport au tissu normal n'en reproduisant que la caricature. Elles donnent dans la plupart des cas des métastases (dissémination à distance). Un cancer peut intéresser n'importe quel organe ou tissu dans l'organisme et dans une même localisation, les tumeurs malignes présentent des aspects variés.

Les lésions pseudo-tumorales correspondent à un remaniement d'un tissu préexistant sans édifier de tissu nouveau. Les lésions inflammatoires sont dues à un dérèglement d'un des stades de l'inflammation. Les lésions dystrophiques sont liées à des désordres endocriniens. Les lésions malformatives sont constituées par un tissu adulte en position anormale.

Si la distinction entre tumeurs bénignes et tumeurs malignes a une certaine réalité, elle doit cependant être nuancée (tableau 2-1). En effet, la plupart de ces caractères distinctifs n'ont pas de valeur formelle :

- des tumeurs bénignes sont mal limitées et des tumeurs malignes bien limitées ;
- une tumeur maligne peut avoir une croissance lente et refouler les tissus comme le fait une tumeur bénigne ;

**Tableau 2-1** Critères de distinction entre tumeurs bénignes et malignes.

	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
<b>Macroscopie</b>	Bien limitée	Mal limitée
	Encapsulée	Non encapsulée
<b>Histologie</b>	Semblable au tissu d'origine	Plus ou moins semblable au tissu d'origine (différenciation)
	Cellules régulières (ressemblant à celles du tissu d'origine)	Cellules irrégulières (cellules cancéreuses)
<b>Évolution</b>	Croissance lente	Croissance rapide
	Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
	Pas de récurrence locale après exérèse complète	Récurrence possible après exérèse supposée totale
	Pas de métastase	Métastase(s)

- une tumeur maligne peut ne présenter que peu de critères de malignité, voire aucun, et à l'inverse certaines tumeurs bénignes ont de très importantes anomalies cellulaires;
- certaines tumeurs bénignes sont localement invasives et récidivent fréquemment après exérèse (fibromatose);
- certaines lésions sont précancéreuses (ou tumeurs à malignité potentielle) et peuvent donner lieu à un cancer (adénome colique qui peut se transformer en adénocarcinome);
- certaines tumeurs sont dites *borderline* car il n'y a pas de critère morphologique pour en fixer le pronostic;
- des tumeurs sont difficilement classables, les critères macroscopiques et microscopiques ne permettent pas d'en affirmer la nature bénigne ou maligne (cas des tumeurs endocrines).

Il faut savoir qu'il existe des cas particuliers de malignité. De rares tumeurs malignes sont très agressives localement mais ne donnent pas de métastases (carcinome basocellulaire, dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand). Des tumeurs à malignité atténuée ont un développement local très lent, et donnent des métastases inconstantes d'expression tardive (carcinoïde bronchique, carcinome adénoïde kystique). Des tumeurs de morphologie bénigne peuvent parfois donner des métastases (adénome pléomorphe).

## Classification et nomenclature

Les tumeurs sont classées selon leur localisation et leur aspect morphologique microscopique. Une classification étiologique n'étant pas envisageable,

la classification nosologique des tumeurs est fondée sur leur caractère bénin ou malin et leur différenciation. Elle s'appuie sur une terminologie précise (*cf.* p. 169). Un nom de tumeur se compose d'un préfixe et d'un suffixe et peut être associé à un adjectif (*cf.* p. 145) :

- le préfixe (racine) correspond à la différenciation tumorale : adéno- (glandulaire), angio- (vasculaire), lipo- (adipocytaire), léiomyo- (musculaire lisse), rhabdomyo- (musculaire striée);
- un suffixe précise sa nature : -blastome pour les tumeurs embryonnaires (néphroblastome, neuroblastome...), -mbose pour la présence de tumeurs multiples ou diffuses (adénombose, angiombiose...), -ome pour les tumeurs bénignes (adénome, angiome, léiomyome...) et les tumeurs malignes (carcinome, mélanome, lymphome...);
- un terme isolé ou associé à un qualificatif : carcinome pour une tumeur maligne épithéliale (glandulaire [adénocarcinome], malpighien ou épidermoïde, neuro-endocrine), sarcome pour les tumeurs malignes conjonctives.

Il existe des tumeurs complexes associant plusieurs tissus (adénofibrome, angiomyolipome...) et des tumeurs avec des noms éponymes (lymphome de Burkitt, maladie de Hodgkin, sarcome d'Ewing...). Des exceptions importantes : les lymphomes, les mélanomes sont des tumeurs malignes; et les termes de tératome, de dysembryome ne préjugent pas de la bénignité ou de la malignité.

L'Organisation mondiale pour la santé (OMS) a entrepris une classification internationale des tumeurs couvrant tous les types tumoraux (tableau 2-2). Elle est réactualisée périodiquement car la terminologie évolue et de nouvelles entités apparaissent.

**Tableau 2-2** Classification histologique des tumeurs.

Tissu d'origine		Bénigne	Maligne
Épithélial	Glandulaire	Adénome	Adénocarcinome
	Malpighien	Papillome malpighien/Condylome	Carcinome malpighien ou épidermoïde Carcinome basocellulaire
	Transitionnel (urothélium)	Papillome urothélial	Carcinome transitionnel ou urothélial
Conjonctif commun	Fibrocytaire Histiocytaire	Fibrome Histiocytofibrome	Fibrosarcome Histiocytome fibreux malin
Conjonctif spécialisé	Adipeux Cartilagineux Musculaire lisse Musculaire strié Osseux Tissu synovial Vasculaire	Lipome Chondrome Léiomyome Rhabdomyome Ostéome  Angiome	Liposarcome Chondrosarcome Léiomyosarcome Rhabdomyosarcome Ostéosarcome Synoviosarcome Angiosarcome
Hématopoïétique	Lymphoïde  Myéloïde		Leucémie Lymphome malin Maladie de Hodgkin Syndromes myéloprolifératifs
Nerveux	Méningé Nerfs périphériques  Tissu de soutien du SNC Tissu cérébral	Méningiome Schwannome (neurinome) Neurofibrome Gliome	Méningiome malin Schwannome malin  Glioblastome Médulloblastome
Mésothélial		Mésothéliome bénin	Mésothéliome malin
Mélanique		Nævus nœvocellulaire	Mélanome
Germinal et embryonnaire	Gonies  Annexes embryonnaires : – sac vitellin – placenta Disque embryonnaire Complexe (pluritissulaires)	Môle hydatiforme  Tératome mature ou bénin	Séminome Dysgerminome  Tumeur du sac vitellin Choriocarcinome Carcinome embryonnaire Tératome immature ou malin
À différenciation de type embryonnaire			Tumeurs du « blastème » Hépatoblastome Néphroblastome Neuroblastome Rétinoblastome

## Pathologie tumorale

### Cellule cancéreuse

La cellule cancéreuse possède de nombreux caractères la différenciant d'une cellule normale. À partir de cellules normales, des cellules de morphologie et de comportement généralement anormaux apparaissent. C'est une mutation génétique avec perte de caractères normaux et acquisition de nouveaux caractères qui se transmettent aux cellules filles. Chaque type de

cellule peut donc donner naissance à une tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ultérieures dérivent d'un même clone (ensemble de cellules dérivées d'une seule cellule initiale), elles sont monoclonales.

### Principaux critères cytologiques de malignité

L'appréciation des anomalies morphologiques cellulaires constitue un critère essentiel du diagnostic des cancers. Les altérations génétiques et les

troubles de la mitose sont responsables d'anomalies du matériel nucléaire visibles au microscope optique. Elles sont associées à des anomalies cytoplasmiques et sont appelées anomalies cytonucléaires (ou atypies cytonucléaires). Elles peuvent être qualitatives ou quantitatives (hypertrophie, atrophie, hyperplasie, dystrophie, métaplasie, anaplasie, nécrose). Ces anomalies sont soit réversibles (dégénérescences cellulaires liées généralement à des perturbations métaboliques), soit irréversibles (mort cellulaire).

### Anomalie nucléaire

L'aspect du noyau varie d'une cellule à l'autre :

- taille : augmentation, inégalité (anisocaryose) ;
- contenu : chromatine irrégulièrement répartie en mottes (hyperchromatisme nucléaire) ;
- forme : contours irréguliers, incisures ;
- nucléole : augmentation de taille, multiplicité, anomalies de forme ;
- mitoses : augmentation du nombre, anomalies de forme (mitoses tripolaires, asymétries).

### Anomalie cytoplasmique

- Anisocytose avec cytoplasme plus ou moins abondant mais le rapport nucléocytoplasmique est toujours augmenté.
- Basophilie par augmentation du contenu en acides nucléiques et en protéines.
- Peut contenir diverses inclusions et vacuoles de mucine, de glycogène ou de lipide.

### Cas particuliers

Ces caractères ne sont pas spécifiques, il n'existe aucun caractère cytologique constant de malignité. Des cellules non cancéreuses peuvent présenter des anomalies identiques au cours de certains processus (inflammatoire, après irradiation ou chimiothérapie). Une cellule peut être cancéreuse sans avoir d'anomalies significatives en cytologie ou en histologie conventionnelle. Une cellule peut présenter des anomalies impressionnantes sans être cancéreuse. Ce sont les critères histologiques (infiltration, extension à distance) qui permettent de conclure à la malignité.

## Tissu malin

Les tissus cancéreux sont anormaux par leur architecture, leur désorganisation, leur débordement hors de leurs limites habituelles dans les tissus voisins. Dans une première approche, on peut distinguer :

- les tumeurs épithéliales qui sont à l'origine des cancers les plus nombreux (carcinomes) ;
- les tumeurs conjonctives qui sont identifiées par le type de tissu reproduit (sarcomes) ;
- les tumeurs nerveuses (médulloblastome, schwannome malin) ;
- les tumeurs hématopoïétiques : lignée lymphocytaire ou myéloïde (lymphome, myélome) ;
- les autres tumeurs (mélanome, tumeurs germinales et embryonnaires).

## Différenciation tumorale

La différenciation tumorale correspond à la tendance d'une tumeur à reproduire l'aspect d'un tissu normal adulte ou embryonnaire (tableau 2-3) :

- bien différenciée : qui ressemble nettement et de façon homogène au tissu normal d'origine ;
- peu différenciée : la ressemblance est peu marquée ou focale ;
- indifférenciée ou anaplasique : sans caractère morphologique permettant de reconnaître son origine ou son type ;
- métaplasique : qui ressemble à un tissu différent du tissu d'origine.

Lorsque l'identification d'une prolifération tumorale est difficile (cas des cancers indifférenciés), la différenciation peut être objectivée par d'autres méthodes que le simple examen morphologique d'une préparation histologique standard (HES) ou cytologique (MGG et/ou Papanicolaou), tels que les colorations spéciales, l'immunochimie, la génétique et la biologie moléculaire (*cf.* p. 108 à 132).

## Organisation du tissu cancéreux

Le tissu cancéreux est constitué de cellules malignes proprement dites – groupées en formations ressemblant plus ou moins à une structure normale –, et du stroma.

**Tableau 2-3** Critères de différenciation des tumeurs épithéliales.

<b>Épidermoïde</b>	Bien ou moyennement différencié : reconnu par la présence de ponts d'union entre les cellules Différencié mature : comprend une kératinisation Différencié immature : dépourvu de kératine Peu différencié : aspect voisin des cellules basales ou début de différenciation
<b>Glandulaire</b>	Bien différencié : aspects très proches de ceux d'une glande normale, peut se traduire également par une activité sécrétoire (mucus) Moyennement différencié : les cellules sont groupées en lobules creusés de multiples cavités Peu différencié : les cellules sont isolées ou groupées en lobules pleins ou en travées
<b>Neuro-endocrine</b>	Essentiellement lié à la présence de grains mucosécrétoires intracytoplasmiques de nature neuropeptidique et polypeptidique (propriétés argentaffines, argyrophiles)

### Agencement des cellules cancéreuses

Les cellules cancéreuses s'agencent entre elles pour réaliser ou ébaucher des structures architecturales (glandulaire, papillaire, trabéculaire, en faisceaux...) qui permettent, en association avec les données de l'analyse cytologique, de définir le type de la tumeur.

### Stroma

Le stroma est un tissu conjonctif non tumoral en remaniement constant qui s'adapte à la prolifération tumorale et à la destruction du tissu normal. Il est particulièrement bien identifiable dans les carcinomes. Il fait partie intégrante de la tumeur et participe à sa biologie ainsi qu'à son aspect macroscopique et microscopique. Il est constitué de cellules conjonctives (fibroblastes et myofibroblastes), de capillaires néoformés, de fibres extracellulaires (collagènes et élastiques) et de cellules inflammatoires (lymphocytes et macrophages). Le stroma a donc un rôle de soutien (charpente fibreuse) et de nutrition (angiogenèse). Il peut être le siège d'une réaction inflammatoire, de métaplasie (élaboration de cartilage, d'os), de dépôts amyloïdes (carcinome médullaire de la thyroïde), d'imprégnations calcaires (calcosphérites). Si le réseau vasculaire qu'il abrite n'est pas adapté à la croissance de la tumeur, le tissu cancéreux se nécrose. Différentes modifications peuvent être responsables de stroma particulier :

- stroma pauvre : d'où la nécrose des cellules tumorales (consistance molle, encéphaloïde) ;
- stroma adaptatif : proportion adaptée de capillaires juxtaposés aux cellules tumorales ;

- stroma riche en fibres : d'où un aspect de bloc fibreux très dur dans lequel de rares cellules tumorales sont observées (squirrhe mammaire, linite gastrique).

L'angiogenèse est indispensable à la croissance tumorale et nécessite une prolifération de cellules endothéliales. Elle a un rôle nutritionnel et dans l'envahissement et la dissémination à distance des cellules tumorales.

### Stade d'invasion locale

Cette phase correspond au développement du processus cancéreux dans l'organe touché, nodule unique ou parfois foyers multiples. 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 d'une stroma-réaction. La rupture et le franchissement de la membrane basale représentent un critère formel pour différencier les cancers invasifs des cancers *in situ*. La présence d'embolus tumoraux, c'est-à-dire la présence de cellules tumorales dans les vaisseaux, signifie que la tumeur a accès à la circulation.

### Extension locorégionale au-delà de l'organe

Par contiguïté, la tumeur envahit les organes voisins et les structures adjacentes. Elle peut s'étendre jusqu'à la peau pour réaliser un nodule de perméation, franchir la séreuse adjacente à l'organe

(péricarde, plèvre et péritoine) et essaimer dans la cavité correspondante. Une carcinose péritonéale peut se manifester par de l'ascite et/ou de multiples nodules dans la cavité abdominale.

## Phase systémique du cancer

Cette phase se caractérise par la diffusion du processus cancéreux dans l'organisme avec atteinte à distance d'autre(s) organe(s) (constitution de métastases). Elle est spécifique des tumeurs malignes infiltrantes. La capacité d'une tumeur à métastaser apparaît après une période de développement variable selon son agressivité, son volume et son type. La diffusion métastatique constitue le principal critère de gravité de la maladie.

### Métastase (ou localisation secondaire)

Les métastases peuvent évoluer de façon rapide ou au contraire être longtemps tolérées et apparaissent tardivement (notion de micrométastases, *cf.* fig. 3-77), ou même exceptionnellement régresser. Le terme de micrométastase correspond à une métastase dont la taille ne dépasse pas 2 mm dans son plus grand axe. Les métastases peuvent être révélatrices d'un cancer dit « sans porte d'entrée ». L'identité de structure microscopique permet parfois d'orienter les investigations vers l'organe d'origine ou même d'affirmer le siège de la tumeur primitive qui est difficile voire impossible de retrouver du fait de sa petite taille. L'aspect macroscopique d'une métastase est une masse généralement arrondie, blanchâtre, homogène si elle est petite, avec des remaniements nécrotiques, hémorragiques ou kystiques lorsqu'elle est volumineuse (*cf.* fig. 3-6 et 3-13).

### Voies de dissémination métastatique

Pour pouvoir migrer les cellules doivent acquérir la capacité de se détacher de la tumeur primitive. Elles cheminent alors jusqu'à ce qu'elles pénètrent dans un vaisseau sanguin ou lymphatique. Certains cancers disséminent plus fréquemment que d'autres par voie lymphatique (cancers de la langue, du sein, du col utérin, du testicule).

- Dissémination hématogène : après avoir pénétré dans les petits capillaires de la tumeur, la cellule

cancéreuse parvient aux voies sanguines principales. Elle circule alors à travers l'organisme, jusqu'à ce qu'elle s'échappe du vaisseau et envahisse un nouveau site. C'est la diffusion commune aux carcinomes et aux sarcomes.

- Dissémination lymphatique : après avoir migré dans le système lymphatique, la cellule tumorale se retrouve emprisonnée dans le premier ganglion rencontré. Elle va alors s'y multiplier et l'envahir jusqu'à ce que sa paroi cède. Selon l'agressivité de la tumeur, la paroi capsulaire d'un ou plusieurs ganglions peut être rompue (rupture capsulaire : RC), les cellules tumorales colonisent les ganglions voisins, de relais en relais, les cellules cancéreuses peuvent atteindre des groupes ganglionnaires de plus en plus éloignés de la tumeur primitive. C'est l'extension la plus fréquente des carcinomes.
- Dissémination dans le canal lombaire (espaces méningés) et dans les cavités péritonéale (extension la plus fréquente des cancers ovariens et digestifs) et pleurale.

Les cellules tumorales touchent de façon préférentielle des organes filtres situés sur les voies de dissémination :

- circulation porte → foie ;
- circulation générale → poumon, os, rein, cerveau ;
- circulation lymphatique → ganglion(s) lymphatique(s) dans le territoire du drainage lymphatique : ganglion(s) sentinelle(s), adénopathie(s) satellite(s).

### Principaux sièges d'envahissement métastatique

La tumeur d'origine détermine souvent le site de formation des métastases, mais il semble que chaque tumeur possède des affinités électives pour certains organes (*cf.* encadré ci-dessous).

#### Sièges d'envahissement métastatique

Colorectal → os, poumon, foie.

Digestif → ganglion sus-claviculaire gauche (ganglion de Troisier).

Estomac → foie.

Gastrique → ovaire.

Intestin → foie.

Mélanome → poumon, foie.

Neuroblastome → os, foie (selon l'âge).  
 Ovaire → poumon, cerveau.  
 Pancréas → foie.  
 Poumon → cerveau, foie, os.  
 Prostate → os, poumon.  
 Rein → poumon, os, surrénale, ganglion.  
 Sarcome (d'Ewing) → poumon.  
 Sein → ganglion axillaire, os, cerveau, poumon, foie.  
 Testicule → poumon, cerveau.  
 Tête et cou → os, poumon.  
 Thyroïde → os, poumon.  
 Vessie → os, poumon, foie.

## Critères histologiques de malignité

Les examens initiaux permettent d'établir le type de cancer et son grade tumoral, préciser le pronostic local et général de la maladie et recueillir d'éventuels marqueurs pouvant prédire la réponse à un traitement. L'ensemble de ces informations sert ensuite au clinicien à choisir la meilleure stratégie thérapeutique (*cf.* p. 141).

### Grade

Le grade établit un score en fonction du degré d'anomalies nucléaires et cytoplasmiques, de la différenciation et du nombre de mitoses. Le caractère du stroma, l'existence d'invasions vasculaires et de zones de nécrose ont également leur importance. Ces critères morphologiques sont différents pour chaque type tumoral. Ce grade histopronostique permet pour un type tumoral donné de définir des tumeurs de faible malignité (bas grade) et des tumeurs de haute malignité (haut grade), ce dernier étant souvent corrélé à un mauvais pronostic.

### Différents systèmes de classification histopronostique

- FAB (franco-américano-britannique) pour les leucémies aiguës myéloïdes.
- Grade de Führman pour les tumeurs rénales.
- Grade de Scarff, Bloom et Richardson (SBR), modifié par Elston et Ellis (EE) – grade de Nottingham – pour les adénocarcinomes mammaires, prend en compte trois critères

histologiques cotés de 1 à 3 : la différenciation tubuloglandulaire de la tumeur, le pléomorphisme nucléaire et le compte des mitoses (ou index mitotique). Le score obtenu permet de distinguer des tumeurs :

- grade I ou EE I : bon pronostic ;
- grade II ou EE II : évaluation difficile à prévoir ;
- grade III ou EE III : mauvais pronostic.
- Grade de la plupart des sarcomes (score de 1 à 3) basé sur l'étude de trois paramètres principaux, la différenciation, la présence de nécrose et le nombre de mitoses :
  - grade 1 : risque métastatique faible ;
  - grade 2 : risque d'évolution difficile à prévoir ;
  - grade 3 : tumeur de mauvais pronostic.
- Niveaux de Clark (cinq niveaux d'invasion) et indice de Breslow (en fonction de l'envahissement de l'épiderme et de sa profondeur) pour les mélanomes.
- Score de Gleason pour les tumeurs de la prostate.
- Stade de Dukes pour les carcinomes du côlon basé sur l'extension en profondeur de l'atteinte métastatique :
  - A : atteinte de la sous-muqueuse et/ou de la musculieuse ;
  - B : atteinte de la séreuse sans atteinte ganglionnaire ;
  - C : métastase ganglionnaire quelle que soit l'atteinte de la paroi digestive.
- Stade de Marchall pour les tumeurs de la vessie.
- Types de Lukes-Rye et stades d'extension de la classification d'Ann Arbor pour la maladie de Hodgkin.

### Stade

Le stade (ou degré d'extension) établit un score en fonction de l'extension de la tumeur : la classification TNM (*cf.* p. 28).

### Facteurs pronostics et prédictifs

Le rôle des facteurs pronostics en complément des facteurs cliniques est de fournir des indications permettant d'adapter le traitement (*cf.* p. 122). Ils servent à prévoir l'évolution probable de la maladie (rechute locale ou métastatique).

Les facteurs prédictifs apprécient d'une part, la capacité des tumeurs à répondre à un traitement d'induction ou palliatif médical (chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie) ou radiothérapique et d'autre part, l'influence d'un traitement médical adjuvant (cf. p. 122).

## Classification TNM

La classification TNM est basée sur les trois modes d'extension, locale, régionale et générale (tableau 2-4). L'OMS a tenté d'harmoniser ces systèmes en proposant une classification dite TNM (variable selon les organes) qui reconnaît ces trois étapes principales dans la propagation des cancers qui n'ont pas encore été traités. Elle peut être établie d'après des données cliniques ou d'imagerie ou d'après l'examen anatomopathologique ayant fait l'objet d'une exérèse chirurgicale (pTNM; p signifiant pathologie).

Le **T** pour tumeur va de 1 à 4 selon l'extension locale qui dépend de la taille de la tumeur (pour les organes pleins), de la profondeur d'infiltration (pour les organes creux) et de l'extension en surface (peau). Cette cotation dépend du volume tumoral représenté par le diamètre maximum de la lésion et de la fixation aux organes voisins (nerfs, os, peau, tissus mous, vaisseaux).

Le **N** pour ganglion (*node* en anglais) va de N0 à N3 qui dépend du territoire ganglionnaire plus ou moins proche de la tumeur, des dimensions des adénopathies, de leur nombre et de leur éventuelle fixation aux tissus voisins.

Le **M** pour métastase(s) : M0 pas de métastase, M1 (et parfois M2) correspondant à l'existence de

métastase(s) de localisation unique ou multiple à distance quel que soit leur siège.

### Particularités du pTNM (en pathologie mammaire)

- pN0 (1-) : absence de signe histologique d'envahissement ganglionnaire régional (étude négative en immuno-histochimie).
- pN0 (1+) : présence de cellules tumorales isolées ou de micro-amas tumoraux dont la taille est  $\leq 0,2$  mm (visibles en histologie ou détectés en immuno-histochimie).
- pN1 mi : ganglion(s) micrométastatique(s),  $> 0,2$  et  $\leq 2$  mm.

## Variétés de cancers

Il existe diverses tumeurs malignes qui diffèrent selon leur localisation. Ces tumeurs peuvent être spécifiques d'un organe ou être plus communes, c'est-à-dire retrouvé au niveau de différents sites de l'organisme.

## Carcinome

Les carcinomes sont des tumeurs malignes développées à partir des épithéliums de revêtement (épiderme et muqueuse) ou des organes creux et des parenchymes glandulaires endocrines et exocrines.

### Carcinome des revêtements épithéliaux

On distingue :

- les carcinomes cutanés : épiderme ;
- les carcinomes des muqueuses malpighiennes : sphère ORL (amygdale, cavité buccale, cordes

**Tableau 2-4** Classification TNM.

<b>Dimension de la tumeur</b>	Tx : détermination de la tumeur primaire impossible T0 : tumeur primitive indétectable Tis : tumeur <i>in situ</i> T1-T2-T3-T4 : selon la taille ou l'extension aux structures adjacentes
<b>Atteinte ganglionnaire</b>	Nx : appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire N0 : absence d'atteinte ganglionnaire régionale N1-N2-N3-N4 : selon le nombre de siège, l'extension locale, la taille ou la fixation
<b>Métastase</b>	Mx : détermination impossible de l'extension métastatique M0 : absence de métastase M1 et M2 : présence de métastases

- vocales, langue, larynx, sinus piriforme), pharynx, œsophage, exocol utérin, vagin, marge anale ;
- les carcinomes des muqueuses glandulaires : tube digestif ou voies biliaires, endomètre, endocol utérin, revêtement bronchique ;
  - le carcinome urothélial (ou transitionnel) développé à partir des épithéliums urothéliums revêtant les voies excréto-urinaires (bassinets, uretères et vessie) et dont la plupart sont des carcinomes papillaires.

Généralement, les aspects macroscopiques de ces différents carcinomes se présentent sous la forme de tumeur végétante ou bourgeonnante, ulcérée, infiltrante (mal limitée).

**À noter : des tumeurs malpighiennes peuvent également se développer sur des épithéliums glandulaires et constituent alors des carcinomes métaplasiques. Par exemple, le carcinome bronchique est habituellement épidermoïde alors que la muqueuse bronchique est glandulaire.**

### Carcinome des organes creux et des parenchymes

Les tumeurs malignes sont des adénocarcinomes (ou carcinomes glandulaires). Leur aspect macroscopique et microscopique varie selon le type d'organes qu'elles touchent. Il peut s'agir d'une tumeur infiltrante (mal limitée, étoilée, dure), nodulaire (unique ou multiple), nécrosée au centre, kystique. Quand la prolifération tumorale forme des cavités plus ou moins dilatées à type de kyste, ces tumeurs sont appelées cystadénocarcinomes.

Les **tumeurs des organes creux** sont des tumeurs développées à partir des muqueuses digestives (entre l'œsophage et l'anus) et utérines (endomètre, plus rarement endocol), des voies biliaires et

pancréatiques, des bronches (qui sont par ailleurs le siège de carcinomes épidermoïdes métaplasiques), des sinus de la face.

Les **tumeurs des parenchymes exocrines** sont développées dans les organes pleins : glandes annexes du tube digestif (foie, pancréas exocrine, glandes salivaires), glandes dérivées de l'épiderme (sein, glandes sudorales), reins, ovaires (épithélium ovarien), prostate.

Les **tumeurs des parenchymes endocrines** sont développées à partir des glandes endocrines individualisées (foie, gonades [ovaire et testicule], hypophyse, pancréas endocrine, parathyroïde, surrénale, thyroïde) et du système endocrinien diffus où les cellules endocrines (présentes dans de multiples localisations) sont soit groupées en amas (cellules de la granulosa et de Leydig, îlots de Langherans), soit dispersées (bronche, cellules C de la thyroïde, col utérin, foie, peau, prostate, thymus, tube digestif).

**À noter : le foie, les ovaires, le pancréas sont également le siège de tumeurs de leur contingent endocrine.**

### Classification des tumeurs épithéliales

La classification des tumeurs épithéliales est basée sur le caractère bénin ou malin de la tumeur et sur la différenciation ou le grade pour les tumeurs malignes (tableau 2-5).

**À noter : le carcinome indifférencié (ou anaplasique) est un carcinome ni malpighien, ni glandulaire.**

### Sarcome

Les sarcomes sont des proliférations malignes issues des structures mésenchymateuses. Ils représentent un groupe hétérogène de tumeurs développées à

**Tableau 2-5** Classification des tumeurs épithéliales.

Tumeur	Glandulaire	Malpighienne	Urothéliale (à cellules transitionnelles)
<b>Bénigne</b>	Adénome	Papillome	Papillome urothélial
<b>Maligne</b>	Adénocarcinome : – bien différencié – moyennement différencié – peu différencié	Carcinome épidermoïde : – différencié : mature immature – peu différencié	Carcinome transitionnel : – grade I – grade II – grade III

partir des tissus de soutien et ils se différencient par les tissus qu'elles reproduisent. Certains sarcomes sont inclassables, les termes de sarcomes «à cellules rondes», «à petites cellules», «à cellules fusiformes» sont alors employés. Les tumeurs malignes intéressent essentiellement les parties molles (ou tissus mous) et doivent être distinguées des sarcomes osseux et des sarcomes des viscères. Il convient également de séparer ceux survenant chez l'adulte (angiosarcome, liposarcome, synovialosarcome, schwannome malin) de ceux survenant chez l'enfant (rhabdomyosarcome).

Les tissus mous relient et soutiennent les organes. Ils peuvent être définis comme les tissus non épithéliaux extrasquelettiques de l'organisme, à l'exclusion des viscères, du tissu lymphoïde, du système nerveux central. Ils sont représentés par les muscles striés, les tissus adipeux et fibreux, les vaisseaux et le système nerveux périphérique.

### Classification morphologique des tissus mous

La classification morphologique des tissus mous distingue des tumeurs : à cellules fusiformes, à

cellules pléomorphes, à cellules rondes, d'aspect épithélial, d'aspect vasculaire, avec cartilage, os ou calcifications, avec composante adipeuse prédominante, myxoïdes.

### Architecture de type particulier

Certaines tumeurs des tissus mous peuvent présenter une architecture de type particulier : alvéolaire (sarcome des parties molles, rhabdomyosarcome), biphasique (carcinosarcome, synovialosarcome), cordonale (chondrosarcome myxoïde, schwannome malin épithélioïde), endocrinoïde (sarcome alvéolaire), palissadique (léiomyosarcome, schwannome malin), hémangiopéricytaire (chondrosarcome mésenchymateux, schwannome malin, synovialosarcome), rosettes (neuroblastome, tumeur primitive neuro-ectodermique : PNET).

### Tumeur des tissus mous

La classification de l'OMS des tissus mous est basée sur le type de tissu formé et non sur la cellule à partir de laquelle la tumeur est supposée naître (tableau 2-6). Il existe plus de 150 types et sous-types répertoriés.

**Tableau 2-6** Classification des tumeurs des tissus mous.

Tissu	Tumeur bénigne	Tumeur récidivante ou multifocale	Tumeur maligne
<b>Fibreux</b>	Fasciite nodulaire Fibrome	Fibromatose Tumeur desmoïde Angiofibrome nasopharyngien	Fibrosarcome
<b>Fibrohistiocytaire</b>	Histiocytome fibreux Xanthogranulome juvénile	Histiocytome fibreux angiomatoïde	Histiocytome fibreux malin
<b>Adipeux</b>	Lipome	Lipomatose	Liposarcome
<b>Muscle lisse</b>	Léiomyome Myofibroblastome	Léiomyomatose invasive	Léiomyosarcome
<b>Muscle strié</b>	Rhabdomyome		Rhabdomyosarcome
<b>Vaisseaux</b>	Hémangiome Lymphangiome Tumeur glomique	Angiomatose Lymphangiomatose	Angiosarcome Lymphangiosarcome
<b>Tissu synovial</b>	Ténosynovite à cellules géantes		Synovialosarcome
<b>Mésothélium</b>	Mésothéliome fibreux		Mésothéliome malin
<b>Nerfs périphériques</b>	Schwannome (neurinome) Neurofibrome Tumeur à cellules granuleuses	Neurofibromatose	Schwannome malin  Tumeur maligne des gaines nerveuses
<b>Neuroectodermique</b>	Ganglioneurome Paragangliome Phéochromocytome		Neuroblastome  Phéochromocytome malin

## Tumeur osseuse

Les tumeurs osseuses primitives malignes ont pour la plupart des sièges d'élection préférentielle et finissent souvent par donner une tuméfaction par envahissement des tissus mous. On distingue principalement l'ostéosarcome, le chondrosarcome, le sarcome d'Ewing et le myélome. Les tumeurs secondaires (métastases) sont fréquentes et atteignent surtout le squelette axial (rachis surtout lombaire, crâne, sternum, pelvis) et la partie proximale des os longs.

## Affection des tissus hématopoïétiques

Les affections des tissus hématopoïétiques sont développées à partir de cellules dérivées d'une même cellule souche de la moelle osseuse à l'origine des lignées myéloïdes (granuleuse, histiomonocytaire, érythroblastique, mégacaryocytaire) et lymphoïdes (B et T). Certains types cellulaires peuvent donner soit une leucémie, soit un lymphome.

### Principales hémopathies

Les **leucémies** sont définies comme des proliférations malignes d'éléments myéloïdes ou de la lignée lymphoïde dans la moelle osseuse avec passage d'éléments anormaux dans le sang. On distingue les leucémies aiguës et chroniques, et les leucémies d'origine lymphoïde ou myéloïde.

Le **myélome** est une tumeur plasmocytaire, de localisation osseuse.

Les **lymphomes** sont des tumeurs malignes qui se développent dans les organes lymphoïdes, principalement dans les ganglions lymphatiques, mais ayant la particularité de pouvoir également apparaître dans d'autres sites comme la peau, le poumon, la thyroïde, le tube digestif. On distingue les lymphomes non hodgkiniens et la maladie de Hodgkin.

Les **lymphomes malins non hodgkiniens (LNH)** regroupent l'ensemble des proliférations tumorales malignes dérivées des lymphocytes B, T et NK à leurs différents stades de différenciation

et d'activation. Il en résulte une grande diversité avec de nombreuses entités. On distingue les lymphomes malins ganglionnaires – adénopathie(s) superficielle(s) ou profonde(s) – et extraganglionnaires (estomac, parotide, thyroïde).

La **maladie de Hodgkin (lymphome hodgkinien)** est une affection tumorale maligne du tissu lymphoïde où la prolifération cellulaire très polymorphe est caractérisée par la présence de cellules de Reed-Sternberg associées à des cellules de Hodgkin qui présentent des anomalies plus ou moins accentuées et des cellules réactionnelles abondantes (lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires éosinophiles, macrophages). La classification de l'OMS sépare la maladie de Hodgkin en deux entités distinctes par leurs aspects cliniques et évolutifs, et par leur morphologie et leur immunophénotype :

- lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire ;
- lymphome de Hodgkin classique qui peut être scléronodulaire, à cellularité mixte, riche en lymphocytes ou avec déplétion lymphocytaire.

### Classification histologique des lymphomes malins non hodgkiniens

La classification des lymphomes malins non hodgkiniens repose sur des critères microscopiques cytologiques, architecturaux et sur le phénotype B ou T (tableau 2-7). Elle permet de distinguer des formes de faible ou de haut degré histologique de malignité. Leur classification est souvent remaniée, car leur étude scientifique est en constante évolution. Chez l'adulte, ils sont nodulaires ou diffus, tous les types y sont représentés. Chez l'enfant, ils sont diffus et de haut grade de malignité (agressif). Ils correspondent le plus souvent à des lymphomes de type Burkitt ou Burkitt-like, des lymphomes lymphoblastiques de type T (le plus souvent) ou de type pré-B. Il s'y associe quelques lymphomes B à grandes cellules et quelques lymphomes anaplasiques à grandes cellules.

La forme architecturale des LNH est soit diffuse (destruction de l'architecture normale avec plus ou moins effraction), soit nodulaire ou folliculaire (organisation conservée comme dans le ganglion normal). La prolifération tumorale peut être

**Tableau 2-7** Classification simplifiée des LNH.

Groupe de LNH	Cellule impliquée	Présentation clinique
<b>Lymphome de Burkitt</b>	B matures issues d'une seule cellule	Abdominal
<b>Lymphome lymphoblastique</b>	Précurseur T	Médiastinal
	Précurseur B	Sous-cutané, osseux
<b>Lymphome diffus à grandes cellules B</b>	B matures	Abdominal, médiastinal, osseux
<b>Lymphome anaplasique à grandes cellules</b>	T ou « nulles » (pas de marqueurs T ou B retrouvés)	Ganglionnaire, cutané

constituée pour les tumeurs de bas grade, de lymphocytes et plasmocytes ou de petites cellules lymphoïdes clivées (centrocytes) et pour les tumeurs de haut grade, de petites et grandes cellules lymphoïdes non clivées (centroblastes), d'immunoblastes ou de lymphoblastes, ce qui individualise autant de types de lymphomes dont le pronostic s'aggrave du type lymphocytaire au type lymphoblastique. Le phénotypage peut être réalisé par des méthodes immunochimiques qui permettent de mettre en évidence des molécules de différenciation (essentiellement membranaire) grâce à des clusters de différenciation (CD) (*cf.* p. 119), ou des études phénotypique et génotypique pour déterminer l'entité concernée (*cf.* tableau 3-35).

## Tumeur neuro-ectoblastique

Les tumeurs neuro-ectoblastiques dérivent du neuro-ectoderme, partie de l'ectoderme donnant naissance au système nerveux central et à la peau.

### Mélanome

Les mélanomes sont des tumeurs malignes du système mélanocytaire, c'est-à-dire développées à partir des cellules élaborant le pigment mélanique. Ils sont essentiellement localisés sur les téguments, rarement sur les muqueuses (conjonctivales, respiratoires, digestives), dans le globe oculaire ou les structures cérébroméningées.

### Tumeur des méninges et des tissus nerveux

Ces tumeurs sont nombreuses et correspondent souvent à un domaine d'hyperspécialisation. Les tumeurs du système nerveux central sont développées à partir des cellules de la glie (gliome,

épendymome), et les tumeurs du système nerveux périphérique développées sur le trajet des nerfs périphériques (intracrânienne ou intrarachidienne) [méningiome, schwannome].

## Tumeur des séreuses

Les tumeurs des séreuses sont des tumeurs développées à partir du revêtement mésothélial des séreuses. Le site le plus fréquemment atteint est la plèvre (mésothéliome) ; le péritoine et le péricarde sont plus rarement concernés.

## Tumeur embryonnaire

Les tumeurs embryonnaires se développent sur les dysgénèses ou à partir d'une cellule germinale séquestrée et ayant gardé un potentiel évolutif. Ces tumeurs siègent préférentiellement dans les gonades, mais peuvent aussi être localisées sur le trajet de migration des cellules germinales lors de l'embryogenèse (base du crâne, médiastin antérieur, rétropéritoine et région sacrococcygienne). Selon la différenciation, on observe des tumeurs indifférenciées (carcinome embryonnaire et séminome), à différenciation annexielle (choriocarcinome et tumeur du sac vitellin), à différenciation embryonnaire plus ou moins mature (tératome).

Les dysgénèses sont des malformations liées à un trouble de l'organogenèse, de formes simples (reliquat d'une structure embryonnaire ou fœtale qui aurait dû disparaître avant la naissance), de formes complexes ou hamartomes (constituées par les différents tissus de l'organe où ils se développent mais en proportions anormales et sans aucune harmonie).

## Cancer de l'enfant

Les tumeurs malignes observées chez l'enfant (de la naissance à 16 ans) n'ont rien de commun avec celles que l'on peut rencontrer chez l'adulte, les carcinomes y sont pratiquement absents. Elles sont d'évolution rapide, cela s'explique très largement par la forte proportion de cellules engagées dans un cycle de division. Ces tumeurs régressent aussi très vite sous l'effet des chimiothérapies et de la radiothérapie auxquelles elles sont particulièrement sensibles. Elles touchent principalement le système hématopoïétique (leucémies, lymphomes), les os et les tissus mous (sarcomes), les reins (néphroblastomes ou tumeur de Wilms) et les tissus nerveux (tumeurs cérébrales et médulloblastomes, neuroblastomes, rétinoblastomes). Leur fréquence varie avec l'âge, chaque tumeur ayant un âge d'apparition préférentiel; par exemple, la première enfance pour les néphroblastomes, neuroblastomes (*cf.* p. 127) et rhabdomyosarcomes, la deuxième enfance pour les lymphomes et les tumeurs osseuses. Il est souvent question en pathologie pédiatrique de tumeurs à cellules rondes ou de tumeurs dites « embryonnaires ». L'étude immunochimique revêt ici une importance capitale, bien qu'il n'y a pas d'anticorps véritablement spécifiques de telle ou telle tumeur.

### Glossaire

**Tumeurs à cellules rondes (tumeurs à cellules basophiles)** : chondrosarcome myxoïde, neuroblastome, rétinoblastome, rhabdomyosarcome alvéolaire, sarcome à cellules claires, tumeur desmoplastique à petites cellules rondes, tumeur du groupe sarcome d'Ewing/PNET.

**Tumeurs à cellules fusiformes** : fibrosarcome infantile, rhabdomyosarcome dense, synoviosarcome, tumeur desmoïde, tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (PNET).

**Tumeurs à cellules épithélioïdes** : sarcome alvéolaire, sarcome épithélioïde, synoviosarcome biphasique.

**Tumeurs myxoïdes** : chondrosarcome myxoïde, liposarcome myxoïde, rhabdomyosarcome botryoïde.

## Pathologie mammaire

Le sein peut être le siège de lésions bénignes ou malignes très variées. Des examens radiologiques

(mammographie, échographie; *cf.* p. 140) permettent de dépister des tumeurs de plus en plus petites (de quelques millimètres) n'entraînant encore aucun symptôme. Grâce à divers procédés de prélèvements percutanés (cytoponction et/ou microbiopsie; *cf.* p. 134 et 137) et des techniques de plus en plus performantes réalisées au laboratoire (immunochimiques), des traitements ajustés à chaque cas peuvent être proposés.

## Cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, il est extrêmement rare chez l'homme. Cette pathologie peut survenir à tout âge, tout en restant exceptionnelle avant 25 ans. Des femmes atteintes de cancer seraient porteuses d'une prédisposition génétique (altération du gène BRCA) (*cf.* p. 131). Après un traitement pour cancer du sein, la surveillance périodique doit être poursuivie à vie afin de déceler le plus rapidement possible une éventuelle rechute.

## Anatomie et physiologie du sein

Le sein (ou glande mammaire) est une glande sudoripare modifiée, d'origine ectodermique, constituée de lobules et de canaux séparés par du tissu conjonctif lâche (tissu palléal). Le corps glandulaire se compose de 12 à 20 lobes coniques qui possèdent chacun un canal excréteur (canal galactophorique). Chacun de ces canaux se dilate en un sinus galactophore qui se continue par un canal excréteur au niveau de la base du mamelon. La région mamelonnaire se divise en deux zones, le mamelon et l'aréole. La fonction mammaire est sous l'influence d'hormones qui sont produites par les ovaires et sous la dépendance de sécrétions hormonales cérébrales depuis la période de la puberté jusqu'à celle de la ménopause.

Les hormones (fabriquées par les ovaires) ont une influence sur les seins tout au long de la vie. Elles sont de deux types. Les œstrogènes activent le développement des seins au moment de la puberté, elles sont fabriquées au cours de la première partie du cycle menstruel (après les règles). La progestérone a une action complémentaire à celle des œstrogènes, elle est principalement sécrétée en deuxième partie du cycle (avant les règles).

### Lésion bénigne

Il existe de nombreuses lésions bénignes (adénofibrome ou fibroadénome, ectasie canalaire, gynécomastie chez l'homme, hyperplasie, kyste, etc.), mais la majorité des lésions est classée sous le terme générique de mastose sclérokystique ou mastopathie fibrokystique.

### Lésion maligne

Les lésions malignes sont représentées dans la grande majorité des cas par les carcinomes. Les tumeurs malignes naissent à partir du revêtement épithélial des canaux ou des lobules et sont séparées en deux grandes catégories.

Les tumeurs épithéliales non infiltrantes sont localisées à l'intérieur des canaux ou des lobules

sans invasion du stroma : carcinome canalaire *in situ* (intra-canalaire), carcinome lobulaire *in situ* (intra-lobulaire).

Les tumeurs épithéliales infiltrantes franchissent la paroi des canaux ou des lobules pour envahir le tissu conjonctif sous-jacent et sont susceptibles de se disséminer dans les ganglions axillaires. Il existe une grande variété de carcinome infiltrant présentant des formes différentes : carcinome canalaire infiltrant (CCI), canalaire lobulaire infiltrant (CLI); carcinome de forme apocrine, médullaire, métaplasique, mucineux, neuro-endocrine, tubuleux, etc.; maladie de Paget du mamelon.

Rarement, le sein est le siège de lymphome, mélanome, sarcome ou de localisation secondaire (métastase).