

Généralités sur les tumeurs

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

Date de création du document 2011_2012

Sommaire

- 1 Introduction
- 2 Définition d'une tumeur
 - 2.1 Caractères d'une tumeur
- 3 Composition d'une tumeur
 - 3.1 Types histologiques des tumeurs
 - 3.2 Différenciation tumorale
- 4 Tumeurs bénignes et malignes
 - 4.1 Tumeurs bénignes
 - 4.2 Tumeurs malignes
 - 4.3 Limites de la distinction bénin/malin
- 5 Nomenclature des tumeurs
- 6 Évaluation du pronostic des cancers
 - 6.1 Grade
 - 6.2 Stade
 - 6.3 Marqueurs pronostiques
- 7 Méthodes diagnostiques des tumeurs
 - 7.1 Diagnostic morphologique
 - 7.2 Pathologie moléculaire
 - 7.3 Stratégie diagnostique
 - 7.3.1 Types de prélèvements
 - 7.3.2 Collaboration au sein de l'équipe médicale
- 8 Les points essentiels

OBJECTIFS

- Connaître la définition, la composition et la classification des tumeurs.
- Connaître les principaux paramètres permettant d'évaluer le pronostic des tumeurs.
- Connaître les techniques histologiques et moléculaires utiles au diagnostic des tumeurs.
- Maîtriser les stratégies permettant de réaliser le diagnostic d'une tumeur.

1 - INTRODUCTION

La classification des tumeurs est fondée sur leur organe ou tissu d'origine, leur type histologique, et leur degré de malignité. Le diagnostic est fondé sur l'histologie, mais fait de plus en plus souvent appel à des techniques complémentaires telles que l'immunohistochimie, la cytogénétique et la biologie moléculaire.

2 - DEFINITION D'UNE TUMEUR

Le terme « tumeur » désignait autrefois toute augmentation de volume localisé déformant un organe ou une partie du corps. Elle réunissait des lésions différentes, notamment :

- des collections liquidiennes collectées dans une cavité préformée ;
- des tuméfactions d'origine inflammatoire ;
- des hypertrophies tissulaires d'origine dystrophique (goitre) ;

- des lésions liées à des désordres d'origine embryologique (dysembryoplasies).

La définition actuelle est plus restrictive et repose sur la notion d'homéostasie des tissus.

Le développement et la croissance d'un tissu ou d'un organe sont conditionnés par des processus complexes permettant la régulation des différentes étapes de la vie d'une cellule : la prolifération, la différenciation, la sénescence et la mort cellulaire programmée. Tous ces phénomènes sont aussi mis en jeu lors du renouvellement des cellules dont la durée de vie est limitée. Au sein d'un tissu, l'équilibre entre ces processus est à l'origine de l'homéostasie tissulaire. Les anomalies de cette homéostasie, par augmentation de la prolifération et/ou diminution de la mort cellulaire, sont à l'origine de l'accumulation des cellules aboutissant à la formation d'une tumeur macroscopiquement visible.

Le terme de tumeur (synonyme : « néoplasme » ou « néoplasie ») désigne actuellement une prolifération cellulaire excessive aboutissant à une masse tissulaire ressemblant plus ou moins au tissu normal homologue (adulte ou embryonnaire), ayant tendance à persister et à croître, témoignant de son autonomie biologique.

2.1 - Caractères d'une tumeur

Prolifération cellulaire excessive

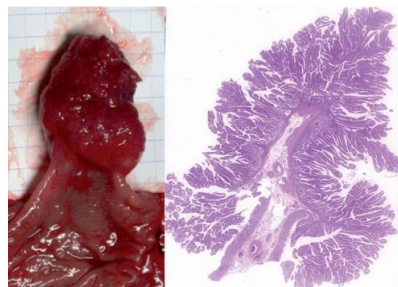
La prolifération est liée à la multiplication des descendants d'une ou plusieurs cellules anormales. C'est la notion de clonalité. Un clone est un ensemble de cellules dérivées d'une seule cellule initiale. Une tumeur est dite poly- oligo- ou monoclonale, selon qu'elle se développe à partir de plusieurs, quelques ou une seule cellule.

Masse tissulaire ressemblant plus ou moins à un tissu normal

Les caractères cytologiques et architecturaux de ce nouveau tissu réalisant un aspect plus ou moins proche de celui du tissu normal homologue adulte ou embryonnaire. Cette ressemblance définit une notion fondamentale : la différenciation tumorale.

Plus la fonction et la structure tumorales se rapprochent de la fonction et de la structure du tissu normal, plus la tumeur est dite différenciée (figure 7.1).

Figure 7.1. Tumeur bénigne : polype pédiculé du colon correspondant à un adénome en dysplasie de bas grade



Macroscopie à Gauche et histologie à droite.

Tendance à persister et à croître

La prolifération tumorale se poursuit après la disparition du « stimulus » qui lui a donné naissance. La prolifération tumorale est biologiquement autonome.

Succession d'événements génétiques

Ces anomalies génétiques s'accumulent généralement en plusieurs années. Au cours de ce processus en plusieurs étapes, le génome des cellules tumorales acquiert des allèles mutants de proto-oncogènes, de gènes suppresseurs de tumeur et de gènes contrôlant directement ou indirectement l'intégrité de l'ADN.

La conséquence de ces anomalies génétiques est l'acquisition de nouvelles propriétés, dont :

- la capacité de générer leurs propres signaux mitogènes ;
- de résister aux signaux externes d'inhibition de la croissance ;
- de proliférer sans limite (immortalisation) ;
- d'infiltrer les tissus adjacents ;
- de constituer une néo-vascularisation (angiogénèse).

3 - COMPOSITION D'UNE TUMEUR

Le tissu tumoral est constitué :

- de cellules tumorales : cellules prolifératives anormales ;
- d'un tissu de soutien (= stroma tumoral) fait de cellules et de substance extra-cellulaire dans laquelle est située la vascularisation tumorale. Les cellules du stroma ne présentent pas les anomalies génétiques des cellules tumorales.

3.1 - Types histologiques des tumeurs

Les différentes composantes de chaque tumeur (cellules tumorales et stroma) peuvent présenter des aspects morphologiques particuliers qui peuvent être regroupés par types histologiques. Les tumeurs sont ainsi classées en fonction de critères histologiques communs, définis par les classifications internationales, éditées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et remises à jour régulièrement. La reconnaissance de ces critères et le classement de la tumeur dans le type adéquat sont la base du diagnostic anatomopathologique de toute tumeur.

En pratique, les tumeurs sont classées en fonction de l'organe dont elles dérivent (ex : sein, foie, rein, os), (figure 7.2), puis en fonction de leur type histologique. Le type histologique correspond à la cellule normale dont la tumeur semble dériver.

Au sein d'un même organe, les différents types histologiques de tumeur peuvent avoir une évolutivité particulière, un mode d'extension préférentiel et une réponse variable suivant les traitements.

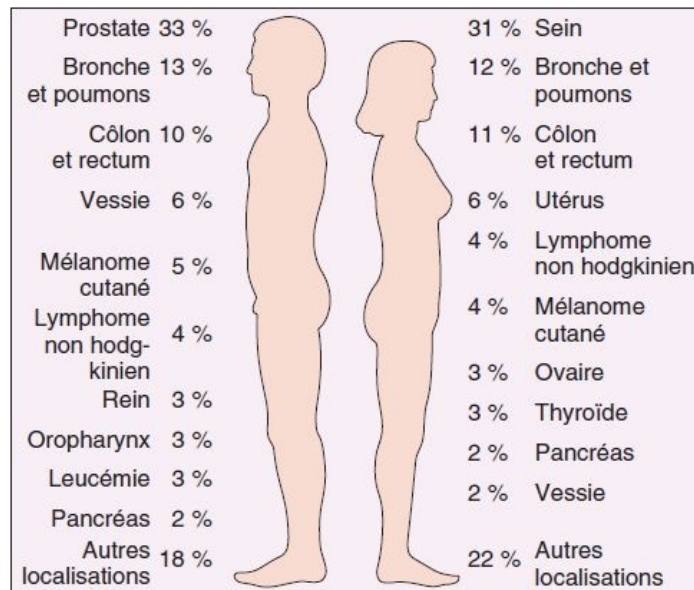
Les traitements sont donc adaptés en fonction du type histologique de chaque tumeur. Ainsi, bien que dans certains organes un type de tumeur soit nettement prépondérant (ex : les adénocarcinomes représentent 95 % des tumeurs malignes du sein), un autre type histologique de tumeur (ex : un lymphome ou un angiosarcome) peut s'y développer et nécessitera un

traitement radicalement différent. De plus, certains types de tumeurs peuvent être héréditairement transmissibles et justifier une enquête génétique, d'autres sont des maladies professionnelles (ex : exposition à l'amiante et mésothéliome).

Remarque

Pour certaines tumeurs découvertes à un stade métastatique, l'organe d'origine (le « primitif ») n'est pas identifiable. Ces tumeurs sont alors classées uniquement en fonction de leur type histologique.

Figure 7.2. Incidence des cancers par localisation et sexe



Estimations 2006, sans prendre en compte les carcinomes basocellulaires et spinocellulaires cutanés, ni les carcinomes in situ (sauf ceux de la vessie). (Adapté d'après Jemal A, et al. : Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 56 : 106, 2006.)

3. 2 - Différenciation tumorale

Le tissu tumoral tend à reproduire la structure et la fonction d'un tissu normal :

- soit le plus souvent, l'aspect du tissu dont les cellules tumorales sont originaires ;
- soit plus rarement un tissu différent : la tumeur est dite métablasique.

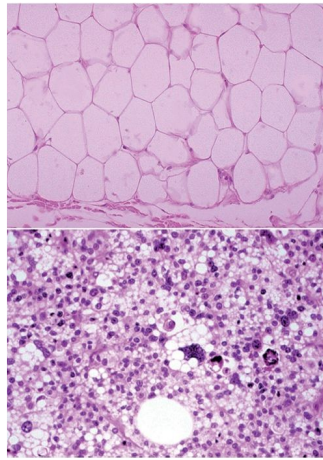
Exemple : l'épithélium bronchique est bordé d'un épithélium cylindrique cilié. Les tumeurs bronchiques peuvent être des tumeurs à différenciation glandulaire ou des tumeurs à différenciation malpighienne lorsqu'elles surviennent sur une métaplasie malpighienne de l'épithélium bronchique.

La différenciation d'une tumeur est sa tendance à ressembler à un tissu normal ou embryonnaire. La tumeur est dite :

- bien différenciée, lorsqu'elle ressemble nettement et de façon homogène au tissu normal ;
- peu différenciée lorsque la ressemblance est lointaine ou focale ;

- indifférenciée, ou anaplasique (ex : carcinome indifférencié défini comme une tumeur à différenciation épithéliale dont il est impossible de préciser la différenciation glandulaire ou malpighienne) (figure 7.3).

Figure 7.3. Différenciation tumorale : Liposarcome bien différencié (en haut) ou peu différencié (en bas)



Dans la forme peu différenciée, les grandes vacuoles lipidiques, caractéristiques des adipocytes, sont pratiquement absentes.

4 - TUMEURS BENIGNES ET MALIGNES

Contrairement aux tumeurs bénignes, les tumeurs malignes aboutissent spontanément à la mort du patient. Cette distinction importante sur le plan évolutif est fortement corrélée à des critères macroscopiques et histologiques.

4. 1 - Tumeurs bénignes

Caractères évolutifs

Les tumeurs bénignes se développent localement et restent cantonnées au tissu dans lequel elles ont pris naissance. Leur croissance est lente. Toutefois, elles peuvent atteindre un volume et un poids importants. Elles ne récidivent pas après ablation chirurgicale, à condition que l'exérèse soit complète. Ces tumeurs ne métastasent jamais. Leur évolution est généralement favorable. Toutefois, dans certains cas, elles peuvent être la cause de complications graves voire mortelles, en raison de leur siège ou de désordres métaboliques.

Exemples :

- un méningiome du trou occipital, situé dans un orifice non expansible, peut avoir une évolution mortelle en provoquant un engagement du tronc cérébral à travers l'orifice occipital ;
- un adénome parathyroïdien est responsable d'une hyperparathyroïdie et par conséquent d'une hypercalcémie parfois dangereuse.

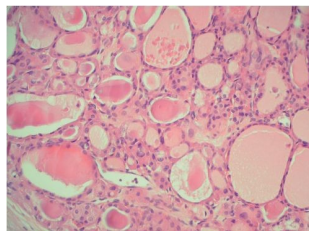
Caractères macroscopiques

Il s'agit de tumeurs circonscrites, bien limitées, nettement séparées des tissus avoisinants, parfois même entourées par une capsule (coque faite de tissu conjonctif). Cette limitation explique la facilité de l'exérèse chirurgicale et la possibilité d'une exérèse limitée à la seule tumeur (ex : adénofibrome du sein, léiomyome de l'utérus).

Caractères histologiques

Le tissu tumoral reproduit de très près la structure du tissu initial (tumeur différenciée). Les cellules ont une morphologie normale et ne présentent aucun caractère de malignité (figure 7.4).

Figure 7.4. Tumeur bénigne : Adénome de la thyroïde. L'histologie est très proche de celle observée dans le parenchyme thyroïdien normal



Il n'y a pas d'invasion des tissus voisins. Les tumeurs bénignes refoulent sans les détruire les tissus sains de voisinage : elles sont expansives (ex : adénome du foie).

4. 2 - Tumeurs malignes

Les caractères des tumeurs malignes ou cancers s'opposent point par point à ceux des tumeurs bénignes (tableau 7.1)

Tableau 71 : Tableau récapitulatif tumeurs bénignes/malignes

Tableau 7.1 Tableau récapitulatif tumeurs bénignes/malignes	
Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Bien limitée	Mal limitée
Encapsulée	Non encapsulée
Histologiquement semblable au tissu d'origine (bien différenciée)	Plus ou moins semblable au tissu d'origine
Cellules régulières	Cellules irrégulières (cellules cancéreuses)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récurrence locale après exérèse complète	Exérèse complète difficile. Récurrence possible après exérèse supposée complète
Pas de métastase	Métastases

Caractères évolutifs

Les tumeurs malignes ont habituellement une croissance rapide. Elles donnent naissance à une dissémination tumorale à distance (surtout par voie lymphatique et sanguine) avec éclosion et développement de tumeurs secondaires dans d'autres viscères : les métastases. Les tumeurs malignes ont tendance à récidiver après éradication locale. L'évolution, en l'absence de traitement, se fait spontanément vers la mort.

Caractères macroscopiques

Les tumeurs malignes sont mal limitées, non encapsulées ; elles détruisent et envahissent l'organe dans lequel elles ont pris naissance, ainsi que les organes de voisinage. Leurs contours sont irréguliers. Les foyers de nécrose et d'hémorragie sont habituels.

Caractères histologiques

Les cellules tumorales malignes présentent habituellement des caractères anormaux (caractères cytologiques de malignité). Le tissu tumoral est plus ou moins différencié. Il « caricature » le tissu normal orthologue.

4. 3 - Limites de la distinction bénin/malin

Les caractères opposant les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes constituent un schéma valable dans la plupart des cas. Toutefois, il est des cas où les critères morphologiques ne correspondent pas à l'évolution.

Continuum entre certaines tumeurs bénignes et tumeurs malignes

Adénomes coliques et adénocarcinomes coliques, tumeurs urothéliales papillaires, astrocytomes, tumeurs papillaires du rein. Ce continuum appelé « progression tumorale » correspond à l'acquisition progressive par la tumeur d'un phénotype de malignité, d'anomalies chromosomiques et géniques en nombre croissant.

Tumeurs d'agressivité locale

Caractères histologiques bénins contrastant avec une infiltration des tissus avoisinants et une tendance à la récurrence en raison des difficultés de l'exérèse (ex : les fibromatoses).

Tumeurs à malignité locale

Tumeur dont les caractères histologiques et macroscopiques sont malins mais dont l'agressivité est locale. Le pronostic est plus favorable que ne le laisserait supposer le caractère infiltrant de la tumeur (ex : carcinome basocellulaire de la peau).

Les critères macroscopiques et microscopiques d'une tumeur ne permettent parfois pas d'en affirmer la nature bénigne ou maligne (ex : tumeurs endocrines bien différenciées). Dans certains cas, cette nature maligne ne peut être affirmée que par la survenue de métastases (ex : phéochromocytome).

5 - NOMENCLATURE DES TUMEURS

L'examen anatomopathologique d'une tumeur a pour objectif d'établir le type, le grade histologique et le stade (c'est-à-dire l'extension) et d'évaluer le pronostic ; ce qui contribue à déterminer le traitement le plus approprié pour le patient.

La nomenclature des tumeurs suit une terminologie précise (tableaux 7.2–7.7). Un nom de tumeur se compose généralement d'une racine et d'un suffixe, et peut être associé à un adjectif. La racine définit la différenciation (*adéno* désigne une tumeur glandulaire, *rhabdomyo* une tumeur musculaire striée, *leiomyo* une tumeur musculaire lisse).

Tableaux 7.2, 7.3.et 7.4

Tableau 7.2

Classification de quelques tumeurs épithéliales

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

* Dans certains cas, la distinction bénin/malin ne peut pas être faite ; on utilise alors le terme de tumeur urothéliale

Tableau 7.3

Classification de quelques tumeurs conjonctives

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Fibroblastes	Fibrome	Fibrosarcome
Cellules musculaires lisses	Leiomyome	Leiomyosarcome
Cellules musculaires striées	Rhabdomyome	Rhabdomyosarcome
Adipocytes	Lipome	Liposarcome
Cellules endothéliales	Angiome	Angiosarcome
Cellules cartilagineuses	Chondrome	Chondrosarcome
Cellules osseuses	Ostéome	Ostéosarcome

Tableau 7.4

Classification de quelques tumeurs des tissus hématopoïétiques

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Lymphocytes		Syndromes lympho-prolifératifs Lymphomes non Hodgkiniens
Myéloïdes		Syndromes myéloprolifératifs

Tableaux 7.5; 7.6 et 7.7

Tableau 7.5

Classification de quelques tumeurs dérivées d'autres tissus

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Mélanocyte	Naevus naevo-cellulaire	Mélanome
Mésothélium	Mésothéliome bénin	Mésothéliome malin
Tissu méningé	Méningiome	
Nerf périphérique	Schwannome	Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques
Cellules gliales	Astrocytome	

Tableau 7.6

Classification des tumeurs du tissu germinal et des annexes embryonnaires

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Gonies		Séminome
Sac vitellin		Mésothéliome malin
Placenta	Mole hydatiforme	Choriocarcinome
Disque embryonnaire		Carcinome embryonnaire
Complexes (pluritissulaire)	Tératome mature	Tératome immature (malin)

Tableau 7.7

Classification de quelques tumeurs du blastème embryonnaire

Tissu embryonnaire	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Nerveux		Neuroblastome
Renal		Néphroblastome
Hépatique		Hépatoblastome

Le suffixe :

- **ome** est utilisé pour nommer les tumeurs bénignes (adénome, rhabdomyome, leiomyome). Il existe cependant des exceptions (ex : les lymphomes et les mélanomes sont des tumeurs malignes) ;
- **matose** désigne la présence de tumeurs multiples ou diffuses (angiomatose, leiomyomatose, adénomatoses) ;
- **carcinome** désigne une tumeur maligne épithéliale (ex : adénocarcinome) ;
- **sarcome** désigne une tumeur maligne conjonctive (ex : rhabdomyosarcome) ;
- **blastome** désigne une tumeur embryonnaire (ex : néphroblastome ou neuroblastome).

6 - ÉVALUATION DU PRONOSTIC DES CANCERS

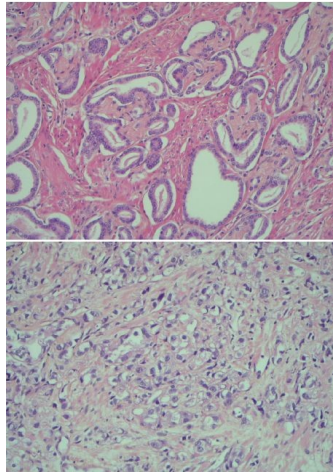
La classification des tumeurs en fonction de l'organe d'origine et de leur type histologique fournit des informations importantes pour évaluer leur pronostic. Toutefois, d'autres paramètres permettent de préciser le potentiel évolutif. Il s'agit du degré de différenciation (grade) et du degré d'extension (stade) de la tumeur, ainsi que dans certains cas de marqueurs moléculaires.

6.1 - Grade

Le grade d'un cancer se fonde sur des critères histologiques tels le degré de différenciation tumorale, l'activité mitotique, le degré d'atypies cyto-nucléaires ou l'extension de la nécrose. Il est défini différemment pour chaque type de tumeur (figure 7.5).

Exemple : le score de Scarff-Bloom-Richardson des adénocarcinomes mammaires prend en compte 3 variables : la différenciation glandulaire, les atypies cyto-nucléaires et le nombre de mitoses (comptées sur 10 champs au fort grossissement).

Figure 7.5. Le score de Gleason est important pour évaluer le pronostic des adénocarcinomes prostatiques



*Ce score s'établit en additionnant le grade des 2 contingents tumoraux les plus abondants.
Dans cet exemple grade 3 (en haut) + 5 (en bas) = score 8.*

6.2 - Stade

Le stade (ou degré d'extension) des cancers se fonde sur la taille de la tumeur primitive et/ou son extension aux tissus et organes de voisinage (T), l'importance de la dissémination aux ganglions lymphatiques régionaux (N) et la présence ou l'absence de métastases (M).

Le système de stadification TNM est actuellement le plus communément utilisé dans le monde. Chacune de ces trois lettres est suivie d'un chiffre variant de 0 (absent) à 4 au maximum, ou d'un X en cas d'impossibilité d'évaluation. Ces chiffres peuvent être suivis d'une lettre, qui apporte une précision supplémentaire. Le score est précédé de la lettre c si l'évaluation du stade est clinique ou de la lettre p si elle est faite par un pathologiste.

Exemple : adénocarcinome colique stade pT4aN1bMX, le pathologiste a détecté une infiltration tumorale de la séreuse et de 2 ou 3 ganglions, mais ignore s'il existe des métastases à distance. Le score TNM permet ensuite de déterminer le stade (ex : adénocarcinome colique T3N0M0 = stade IIA, ou T3N1aM0 = stade IIIB).

Après une résection chirurgicale, le stade d'une tumeur doit être complété par une évaluation de la qualité de la résection, qui est exprimée par la lettre R, suivie des chiffres 0 (exérèse complète), 1 (envahissement microscopique des limites) ou 2 (envahissement macroscopique

des limites).

Si l'évaluation du stade est faite après un traitement (ex : radio- ou chimiothérapie), le score TNM est précédé de la lettre y. Par exemple, un adénocarcinome rectal réséqué après radiothérapie aura un score ypT0N1a s'il ne persiste plus de tumeur primitive identifiable et qu'un seul ganglion régional est envahi.

Les classifications du stade TNM sont actualisées régulièrement (la 7e édition date de 2009). Aussi, il est important d'indiquer le référentiel utilisé lorsque l'on indique le stade TNM d'une tumeur. Par exemple, un adénocarcinome de l'estomac ayant envahi la sous-séreuse était classé « T2b » selon la 6e édition, alors qu'il est maintenant classé « T3 » selon la 7e édition.

En savoir plus: [Stade TNM, La classification TNM des cancers du côlon et Exemples de marqueurs pronostiques](#)

6.3 - Marqueurs pronostiques

Le développement de nouvelles techniques, telles l'immunohistochimie, la cytométrie en flux, l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), la biologie moléculaire, a permis de découvrir la valeur pronostique de certaines molécules, dont l'anomalie d'expression ou les altérations sont détectables au sein des tumeurs. Les exemples sont chaque jour plus nombreux. Ces marqueurs permettent soit de préciser le pronostic spontané, soit de prévoir une réponse à un traitement.

7 - METHODES DIAGNOSTIQUES DES TUMEURS

L'étude anatomopathologique a pour but de préciser :

1. la nature histologique de la tumeur ;
2. son agressivité potentielle ;
3. son pronostic ;
4. sa capacité à répondre à des traitements de plus en plus spécifiques.

7.1 - Diagnostic morphologique

Le diagnostic cyto- ou histologique nécessite de disposer d'échantillons de bonne qualité, représentatifs de la tumeur et n'ayant pas subi d'altérations pendant leur prélèvement ou leur transport. Les différents modes de prélèvements sont détaillés dans le chapitre 1.

Examen des coupes histologiques

Lorsqu'elles sont colorées à l'HES constitue la base du diagnostic anatomopathologique (typage histologique, grade, stade, limites). De nombreuses techniques complémentaires, morphologiques ou non, peuvent être utilisées pour confirmer ou préciser le diagnostic. D'autres colorations permettant la mise en évidence de particularités des cellules tumorales (ex : mucosécrétion avec le bleu Alcian) ou du stroma (ex : trame réticulinique avec le Gordon-Sweet) sont souvent utiles au diagnostic.

Immunohistochimie

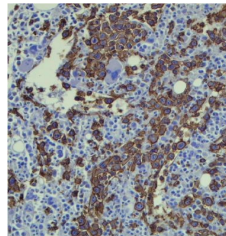
L'immunohistochimie avec des anticorps mono-ou polyclonaux est fréquemment utilisée en pathologie tumorale. L'utilisation de combinaisons d'anticorps dont le choix est orienté par l'étude histologique permet de préciser dans la plupart des cas la nature des tumeurs peu différenciées et l'origine primitive des métastases.

- Des anticorps permettent de déterminer la nature des filaments intermédiaires du cytosquelette des cellules. Ces filaments ont une répartition spécifique au sein des grands types de cellules : filaments de cytokératine dans les cellules épithéliales, filaments de vimentine dans les cellules conjonctives, filaments de desmine dans les cellules musculaires, neurofilaments dans les cellules nerveuses. Ainsi un carcinome est habituellement cytokératine positif et vimentine négatif, alors qu'un sarcome a le phénotype inverse.
- Les marqueurs de surface sont aussi spécifiques de types cellulaires : antigène CD20 (lymphocyte B), antigène épithélial de membrane (cellules épithéliales), Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM) (cellules nerveuses et neuro-endocrines), etc.
- Des marqueurs cytoplasmiques correspondant à des produits de sécrétion ou des molécules fonctionnelles sont aussi exploités : mucines (adénocarcinomes), chromogranine (cellules neuro-endocrines), HMB45 (mélanocytes), thyroglobuline (thyroïde) (figure 7.6).

Les marqueurs pronostiques ont été abordés dans le chapitre précédent.

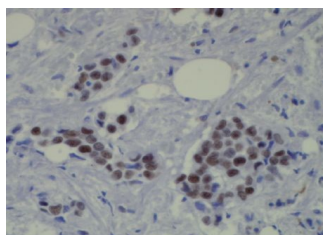
Des anticorps dirigés contre des molécules ayant une valeur pronostique ou thérapeutique sont de plus en plus utilisés. Ainsi, la quantification des récepteurs hormonaux dans les noyaux des cellules tumorales de l'adénocarcinome du sein renseigne sur les effets potentiels d'un traitement anti-hormonal (figure 7.7).

Figure 7.6. Détection de marqueurs de différenciation tumorale par immunohistochimie



Expression du CD20 par les cellules de ce lymphome B à grandes cellules intra-vasculaire.

Figure 7.7. Dans cette métastase osseuse d'adénocarcinome mammaire, les cellules tumorales expriment des récepteurs aux oestrogènes, ce qui permet d'envisager un traitement de la patiente par modulation hormonale



7.2 - Pathologie moléculaire

Les techniques de pathologie moléculaire sont utilisées pour mettre en évidence des altérations moléculaires survenues dans les cellules tumorales. Elles peuvent être réalisées sur coupe histologique (ex : hybridation *in situ*) ou après extraction de l'un des constituants moléculaire du tissu. Dans ce dernier cas, l'évaluation histologique préalable de la nature du tissu analysé et de sa richesse en cellules tumorales est indispensable.

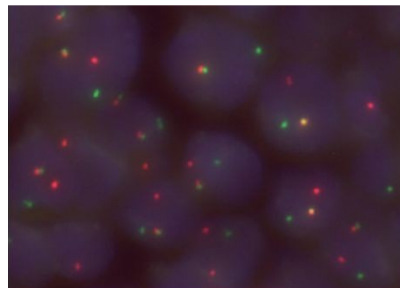
Les techniques de pathologie moléculaire ont une valeur diagnostique et pronostique dans certaines tumeurs malignes, et peuvent également aider à prévoir la réponse à une thérapie ciblée (théranostique), à dépister la maladie résiduelle après traitement ou à diagnostiquer une prédisposition héréditaire à développer un cancer.

Les altérations génétiques apparaissent successivement au cours de la croissance d'une tumeur. Certaines de ces anomalies sont récurrentes, c'est-à-dire que le même type d'anomalie survient avec une fréquence élevée dans un type de tumeur donné.

Réarrangements chromosomiques

Ces anomalies sont assez fréquentes dans les lymphomes et les sarcomes. Ils peuvent aider au typage des lymphomes (ex : t(14 ;18) des lymphomes folliculaires, t(8 ;14) des lymphomes de Burkitt, t(2 ;5) des lymphomes anaplasiques), des sarcomes (ex : t(X ;18) des synoviosarcomes) ou des tumeurs pédiatriques (figure 7.8).

Figure 7.8. Détection par FISH sur noyau interphasique d'une translocation impliquant le proto-oncogène c-myc dans les cellules de ce lymphome



Autres altérations chromosomiques

Il peut s'agir d'anomalies de nombre (ex : hyperploïdie, aneuploïdie), ou de structure (ex : l'isochromosome 17q dans les médulloblastomes). Dans les tumeurs à un stade avancé, ces altérations peuvent être très complexes, et différentes d'une cellule à l'autre (sous-clones).

Amplifications géniques

Elles peuvent avoir une valeur pronostique (ex : mauvais pronostic des neuroblastomes ayant une amplification de c-myc). Elles sont également parfois utiles pour prédire la sensibilité à une thérapie ciblée (ex : HER2 dans des carcinomes mammaires ou gastriques)

L'instabilité génétique

Dans les adénocarcinomes colorectaux, l'instabilité génétique a été opposée à l'instabilité chromosomique. Elle est liée à un défaut de réparation de l'ADN, qui peut être d'origine héréditaire (syndrome de Lynch) ou acquis (formes sporadiques).

Mutations d'un gène

Elles peuvent être assez spécifiques d'une tumeur (ex : gène *KIT* pour les tumeurs stromales digestives).

Clonalité d'une tumeur

Elle peut être établie par la mise en évidence du réarrangement clonal des gènes codant pour les immunoglobulines ou pour le récepteur de cellules T (pour les lymphomes) ou par la mise en évidence d'une inactivation clonale du chromosome X (chez les femmes).

7. 3 - Stratégie diagnostique

L'objectif de la prise en charge médicale d'un patient cancéreux est de le traiter le mieux possible, et au moindre coût. Dans la grande majorité des cas, un diagnostic anatomopathologique, avec au minimum un typage de la tumeur, est nécessaire avant le traitement. Toutefois, ceci nécessite le plus souvent un geste invasif qu'il faut mettre en balance avec les risques et l'intérêt pour le patient. Ainsi, chez un patient cirrhotique présentant de volumineux nodules hépatiques et une élévation importante du taux sérique d'alphafoetoprotéine, le diagnostic de carcinome hépatocellulaire est pratiquement certain, et le désagrément et le risque d'une biopsie de confirmation histologique ne sont pas compensés par le bénéfice escompté pour le patient.

7. 3. 1 - Types de prélèvements

Le choix du type de prélèvement est discuté en fonction notamment du patient (état général, antécédents, urgence, souhaits), des hypothèses diagnostiques et des possibilités thérapeutiques.

Prélèvements cytologiques

Par exemple : frottis de lésions cutanéomuqueuses, aspirations bronchiques, cytoponction d'organes profonds. Ils sont les moins invasifs.

Bien que les informations qu'ils apportent soient souvent incomplètes, elles peuvent être rapidement obtenues, et sont souvent utiles pour déterminer le geste le plus approprié pour la suite de la démarche diagnostique (biopsie, chirurgie, chimiothérapie première). Elles sont parfois suffisantes pour décider de la thérapeutique.

Biopsies par voies endoscopiques

Elles sont assez peu invasives et permettent souvent un diagnostic (ex : typage d'une tumeur bronchique, gastrique ou colique). Le résultat est fiable et l'ensemble du traitement peut être

fondé dessus (ex : lymphome gastrique, carcinome bronchique à petites cellules, adénocarcinome colique).

Biopsies d'organes profonds

Elles constituent une alternative pour les organes pleins (ex : nodule hépatique ou pancréatique).

Prélèvements chirurgicaux

Ils sont les plus invasifs. Il faut toutefois encore distinguer les prélèvements à visée uniquement diagnostique qui peuvent être de petite taille, (ex : biopsie ganglionnaire ou médiastinale) et les résections à but thérapeutique. Ce sont ces derniers prélèvements qui fourniront le plus d'informations (ex : le stade d'un adénocarcinome colique dans une iléo-colectomie).

7. 3. 2 - Collaboration au sein de l'équipe médicale

Le médecin qui prescrit ou effectue un prélèvement en vue d'un examen anatomopathologique doit toujours garder à l'esprit que celui-ci doit permettre de faire un diagnostic. Ce prélèvement doit donc être :

- aussi représentatif que possible de la tumeur ;
- acheminé dans les conditions appropriées, c'est-à-dire soit dans du fixateur si ce médecin est certain qu'un fragment tumoral frais ne sera pas nécessaire, soit à l'état frais (transport en moins de 30 min et en atmosphère humide) ;
- associé à des informations cliniques qui permettront au pathologiste de le redistribuer pour des techniques appropriées (ex : biologie moléculaire, caryotype).

En cas de doute, il est souvent utile de discuter avec le pathologiste concerné avant d'effectuer le prélèvement.

Après avoir fait une synthèse des lésions macro- et microscopiques et, le cas échéant, des altérations moléculaires, le pathologiste confronte ses conclusions avec les données cliniques, radiologiques et biologiques afin d'établir un diagnostic définitif.

8 - Les points essentiels

Définition, composition et classification des tumeurs

Une tumeur, ou néoplasme, est une masse tissulaire due à une prolifération cellulaire excessive reproduisant plus ou moins fidèlement un tissu normal ou embryonnaire, et ayant tendance à persister ou croître spontanément. Une tumeur peut être plus ou moins bien différenciée, selon qu'elle ressemble ou non au tissu d'origine.

Tout cancer est constitué de cellules tumorales (cellules proliférantes anormales) et du stroma qui correspond à l'ensemble des cellules non tumorales présentes en son sein. Les cellules du stroma ne présentent pas les anomalies génétiques des cellules tumorales.

Les tumeurs sont classées en fonction de l'organe où elles se développent initialement (= « primitif ») et du type histologique, c'est-à-dire du tissu qu'elles tendent à reproduire. L'examen anatomopathologique doit également évaluer le potentiel évolutif d'une tumeur et notamment, pour les tumeurs malignes, le stade et le grade.

La classification et la caractérisation des tumeurs nécessitent, dans la majorité des cas, l'examen d'un prélèvement tissulaire biopsique ou chirurgical. Le diagnostic est alors réalisé sur des coupes histologiques colorées à l'HES, complétées si besoin par des techniques complémentaires histologiques (colorations « spéciales », immunohistochimie, hybridation in situ), ou moléculaires réalisées après amplification de l'ADN génomique ou complémentaire.

La stratégie diagnostique, c'est-à-dire le choix du prélèvement et des techniques les plus appropriées à la situation du patient nécessitent de bien connaître les avantages et les limites de chaque méthode. Une interaction directe entre les médecins ou chirurgiens ayant en charge le patient et le médecin pathologiste réalisant le diagnostic est nécessaire avant la mise en œuvre d'un traitement, et parfois également pour le choix de la stratégie diagnostique.