

Tumeurs non épithéliales

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

Date de création du document 2011_2012

Sommaire

- ◆ 1 Hémopathies malignes
 - 1. 1 Hémopathies myéloïdes
 - 1. 1. 1 Hémopathies lymphoïdes
 - 1. 1. 1. 1 Hémopathies lymphoïdes matures B
 - 1. 1. 1. 2 Hémopathies lymphoïdes matures T ou à cellules NK
 - 1. 1. 1. 3 Maladie de Hodgkin (lymphome de Hodgkin)
 - 1. 1. 1. 4 Aspect histologique général
 - 1. 1. 2 Proliférations histiocytaires
 - 1. 1. 3 Proliférations mastocytaires : mastocytoses
 - 1. 2 Tumeurs mélanocytaires
 - 1. 2. 1 Tumeurs bénignes : nævus nævocellulaires
 - 1. 2. 2 Tumeurs mélanocytaires malignes : mélanomes
- ◆ 2 Tumeurs conjonctives
 - 2. 1 Tumeurs des tissus fibreux (fibroblastiques ou myofibroblastiques)
 - 2. 1. 1 Fibromes
 - 2. 1. 2 Fibromatoses
 - 2. 1. 3 Tumeur fibreuse solitaire
 - 2. 1. 4 Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand
 - 2. 1. 5 Fibrosarcome
 - 2. 2 Tumeurs adipeuses
 - 2. 3 Tumeurs musculaires
 - 2. 4 Tumeurs vasculaires
 - 2. 5 Angiosarcomes
 - 2. 6 Tumeurs de différenciation incertaine
 - 2. 7 Tumeurs du squelette
 - 2. 8 Tumeurs mésothéliales
 - 2. 9 Tumeurs stromales digestives
- ◆ 3 Tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique
 - 3. 1 Tumeurs nerveuses périphériques
 - 3. 2 Neuroblastomes périphériques
 - 3. 3 Tumeurs neuroectodermiques périphériques
 - 3. 4 Tumeurs cérébrales primitives
- ◆ 4 Tumeurs germinales
 - 4. 1 Notions générales
 - 4. 2 Pratique clinique
 - 4. 3 Classification histopathologique
 - 4. 3. 1 Séminome
 - 4. 3. 2 Carcinome embryonnaire
 - 4. 3. 3 Tératomes
 - 4. 3. 4 Tumeur vitelline
 - 4. 3. 5 Choriocarcinome
 - 4. 3. 6 Tumeurs germinales complexes
- ◆ 5 Tumeurs de blastème
 - 5. 1 Rétinoblastome
 - 5. 2 Néphroblastome
 - 5. 3 Tumeurs du blastème nerveux
- ◆ 6 Les points essentiels

OBJECTIFS

Connaître la nomenclature et les principales caractéristiques cliniques, macroscopiques, microscopiques et évolutives des tumeurs non épithéliales.

Introduction

Les tumeurs non épithéliales sont très hétérogènes et peuvent être séparées en plusieurs groupes selon leur morphologie et leur origine (histogénèse) supposée. Elles appartiennent à différents domaines de la pathologie.

1 - HEMOPATHIES MALIGNES

Les hémopathies malignes sont développées à partir des cellules d'origine hématopoïétique et sont classées selon 4 lignées de différenciation : myéloïde, lymphoïde, histiocytaire/dendritique et mastocytaire. Elles se manifestent soit par une leucémie (= envahissement sanguin et médullaire) soit sur un mode tumoral (on parle alors de lymphome pour les hémopathies lymphoïdes).

En anatomie pathologique, le diagnostic d'hémopathie maligne est habituellement porté soit sur un prélèvement tissulaire d'une adénopathie ou d'une lésion tumorale (tube digestif, poumon, peau...), soit sur une biopsie réalisée lors d'un bilan d'extension (biopsie ostéo-médullaire, biopsie hépatique...), ou plus rarement sur un prélèvement liquidien (épanchement pleural, ascite, LCR...).

L'immunohistochimie est presque toujours nécessaire au diagnostic anatomopathologique des hémopathies. Elle permet habituellement de préciser l'origine ou le phénotype de la prolifération hématopoïétique. Sur les prélèvements tissulaires parvenus non fixés, il est possible de réaliser des appositions (permettant une étude cytologique), de la congélation (pour études en biologie moléculaire), de la cytogénétique ou de la cytométrie en flux, techniques qui apportent des renseignements complémentaires et sont parfois indispensables pour classer précisément la maladie (voir chapitre 1)

1. 1 - Hémopathies myéloïdes

Elles se développent à partir des cellules souches hématopoïétiques précurseurs de la lignée myéloïde (érythrocytaire, granuleuse et mégacaryocytaire). Elles sont le plus souvent diagnostiquées par les hémato-cytologistes, mais les pathologistes sont parfois sollicités : localisation extra-médullaire, évaluation de la fibrose et de la richesse médullaire, etc.

On rappellera ici seulement les trois principales catégories de néoplasies myéloïdes :

- Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM).

Elles sont caractérisées par l'accumulation dans la moelle osseuse de précurseurs hématopoïétiques myéloïdes immatures, avec disparition de l'hématopoïèse normale. La classification la plus répandue (classification FAB révisée) distingue 8 catégories de LAM classées de M0 à M7 selon la maturation des cellules et la lignée de différenciation.

- Syndromes myéloprolifératifs.

Ils sont habituellement associés à la production excessive de cellules myéloïdes matures (différenciées). Les principaux syndromes myéloprolifératifs sont les suivants :

- leucémie myéloïde chronique, avec fusion des gènes *BCR et ABL* ;
- leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles (sans réarrangement BCR/ABL) ;
- maladie de Vaquez ;
- thrombocythémie essentielle ;
- myélofibrose primitive.

- Syndromes myélodysplasiques
 - Ils représentent un groupe d'affections clonales des précurseurs myéloïdes caractérisés par une hématopoïèse inefficace (défaut de maturation) avec cytopénie et comportent un risque de transformation en leucémie aiguë.
 - anémie réfractaire ;
 - anémie réfractaire sidéroblastique ;
 - anémie réfractaire avec excès de blastes.

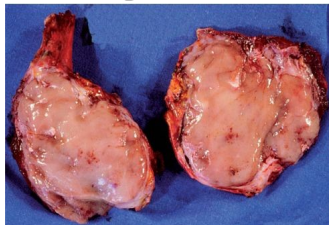
1. 1. 1 - Hémopathies lymphoïdes

Plus de 80 % des hémopathies lymphoïdes dérivent de la lignée B. La classification OMS distingue les proliférations des précurseurs lymphoïdes (B ou T), les lymphomes B, les lymphomes T et NK (*natural killer*) et la maladie de Hodgkin.

Les lymphomes touchent souvent les ganglions lymphatiques, mais plus de la moitié des lymphomes ont une localisation initiale extra-ganglionnaire. En particulier, les lymphomes développés à partir du système lymphoïde associé aux muqueuses (MALT : *mucosal associated lymphoid tissue*) sont fréquents.

Certaines hémopathies lymphoïdes se présentent souvent sous forme leucémique, comme les proliférations des précurseurs lymphoïdes (= leucémies lymphoblastiques) ou la leucémie lymphoïde chronique. Mais des hémopathies malignes de même nature peuvent se présenter sous forme essentiellement tumorale, et seront alors dénommées lymphome (respectivement lymphome lymphoblastique et lymphome lymphocytaire). Les lymphomes (ganglionnaires ou extra-ganglionnaires) ont un aspect macroscopique typiquement « chair de poisson » : blanc nacré, luisant, homogène (figure 11.1).

Figure 11.1. Aspect macroscopique typique de ganglion atteint par un lymphome « chair de poisson »



Les hémopathies lymphoïdes sont des entités d'agressivité très variable.

Les lymphomes sont classés en deux groupes principaux :

- **maladie de Hodgkin**, particulière, non seulement morphologiquement mais également cliniquement ;
- **lymphomes non hodgkiniens (LNH)**.

Les LNH peuvent être sous-classés en plusieurs entités de pronostic et de traitement très différents en fonction de critères :

- *cytologiques* : taille des cellules (petite, moyenne ou grande), aspect des noyaux ou des cytoplasmes ;
- *histologiques* : architecture diffuse ou nodulaire ;
- *phénotypiques* : lymphomes B ou T/NK ;
- *génomiques* : avec notamment des translocations récurrentes pouvant être mises en évidence par des techniques de biologie moléculaire ou de cytogénétique.

En savoir plus : « [Étude phénotypique et génotypique des lymphomes](#) ».

1. 1. 1. 1 - Hémopathies lymphoïdes matures B

Il s'agit des lymphomes ou leucémies (en fonction de leur présentation plutôt tumorale ou leucémique) dérivant de cellules lymphoïdes de la lignée B.

Les lymphomes sont actuellement classés en fonction du stade de maturation des cellules dont ils dérivent.

- La leucémie lymphoïde chronique (LLC) B et le lymphome lymphocytaire B sont des proliférations de petits lymphocytes B matures (figure 11.2) exprimant le plus souvent le CD5 et le CD23. Ces proliférations évoluent sur un mode chronique, mais peuvent se transformer en lymphomes plus agressifs (= syndrome de Richter).
- La macroglobulinémie de Waldenström et le lymphome lymphoplasmocytaire sont souvent révélés par un pic monoclonal à IgM. Ce sont des proliférations de petites cellules B avec souvent une différenciation plasmocytaire. Leur évolution est souvent prolongée.
- Les lymphomes B de la zone marginale, qu'ils soient ganglionnaires, spléniques ou extra-ganglionnaires, sont des proliférations de petits lymphocytes B matures, généralement CD5 négatifs. Leur évolution est souvent indolente pendant de longues années. L'atteinte gastrique (lymphome du MALT de faible grade) est le plus souvent liée à une infection par *Helicobacter pylori*.
- Les lymphomes du manteau dérivent des cellules situées en périphérie des centres germinatifs. Ils sont liés à une translocation chromosomique t(11 ;14) qui induit une surexpression de la cycline D1, et donc une anomalie du contrôle du cycle cellulaire. Ils sont de plus mauvais pronostic que les autres lymphomes B matures.
- Les lymphomes folliculaires sont parmi les plus fréquents des lymphomes. L'atteinte ganglionnaire est d'architecture nodulaire avec un mélange de petites cellules (centrocytes) et de grandes cellules (centroblastes). La translocation chromosomique t(14 ;18) est très fréquente et responsable de la surexpression de la protéine anti-apoptotique Bcl2. Les lymphomes folliculaires peuvent se transformer en lymphomes agressifs.
- Les lymphomes diffus à grandes cellules B sont les lymphomes les plus fréquents (deux tiers des lymphomes agressifs ou « de haut grade »). Les grandes cellules (centroblastes et/ou immunoblastes) se disposent en plages diffuses.
- Les lymphomes de Burkitt (figure 11.3) sont des lymphomes très agressifs surtout observés chez l'enfant et l'adulte jeune, caractérisés par une prolifération intense de cellules B de taille moyenne contenant une translocation t(8 ;14) ou plus rarement t(2 ; 8) ou t(8 ;22), responsable d'une surexpression de l'oncogène MYC. Malgré leur grande agressivité, ils répondent en général favorablement à une chimiothérapie lourde.
- La plus fréquente des proliférations plasmocytaires est le myélome (myélome multiple ou maladie de Kahler), qui se manifeste souvent par une atteinte osseuse lytique (figure 11.4), et/ou par un pic d'immunoglobuline monoclonale.

Figure 11.2. Leucémie lymphoïde chronique (LLC) : prolifération médullaire faite de petits lymphocytes matures

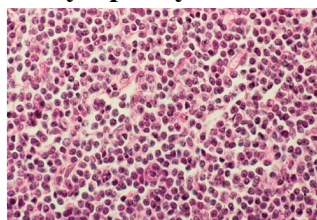


Figure 11.3. Lymphome de Burkitt : cellules à chromatine immature et présence de macrophages dispersés

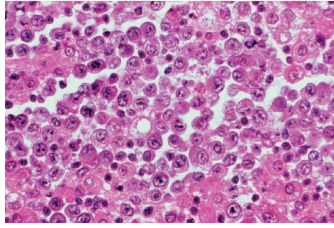
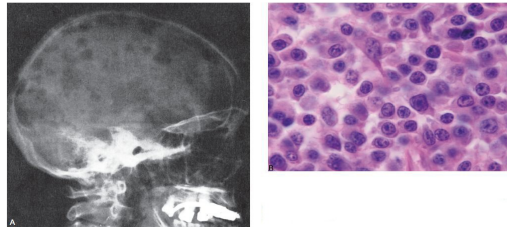


Figure 11.4. Myélome



A. atteinte osseuse crânienne lytique par un myélome. B. Histologie : cellules malignes à différenciation plasmocytaire (cytoplasme A abondant et noyau excentré à la chromatine mottée).

1. 1. 1. 2 - Hémopathies lymphoïdes matures T ou à cellules NK

Les hémopathies lymphoïdes (leucémies ou lymphomes) T ou à cellules NK sont plus rares que les lymphomes B. Elles peuvent être de localisation ganglionnaire ou assez souvent extra-ganglionnaire (ex : le mycosis fungoïdes, lymphome T cutané primitif).

1. 1. 1. 3 - Maladie de Hodgkin (lymphome de Hodgkin)

C'est une affection tumorale du tissu lymphoïde, touchant préférentiellement les sujets jeunes, caractérisée par une prolifération de cellules malignes de grande taille dont certaines, les cellules de Reed-Sternberg, sont nécessaires au diagnostic de la maladie. Ces cellules, qui ne représentent que 1 à 5 % de la masse tumorale le plus souvent, induisent l'accumulation à leur voisinage de cellules non tumorales formant le « granulome hodgkinien ». La nature des cellules de Reed-Sternberg est restée mystérieuse pendant de nombreuses années, mais il est maintenant établi qu'il s'agit de cellules lymphoïdes de la lignée B, dérivant du centre germinatif.

Le diagnostic est d'ordinaire fait sur la biopsie exérèse d'un ganglion lymphatique périphérique. Les traitements actuels permettent le plus souvent d'obtenir la guérison des patients.

1. 1. 1. 4 - Aspect histologique général

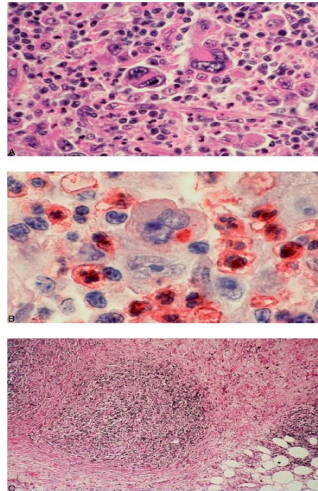
Quelle que soit la localisation, on observe une prolifération de cellules malignes associées à un stroma riche en cellules inflammatoires (le granulome hodgkinien).

La tumeur associe trois éléments :

- les cellules de Reed-Sternberg, dont la détection est nécessaire au diagnostic, sont des cellules de grande taille, à noyaux multiple ou unique mais polylobé, monstrueux, dont la chromatine est abondante et irrégulièrement disposée, avec plusieurs volumineux nucléoles. Elles sont de nature lymphoïde B (figure 11.5A) ;
- les cellules de Hodgkin sont des cellules tumorales de grande taille présentant des anomalies nucléaires moins marquées que les cellules de Sternberg ;

- le granulome hodgkinien est fait de cellules normales, en proportion variée, associant des lymphocytes, des plasmocytes, des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, des fibroblastes, des histiocytes-macrophages (figure 11.5B). Les remaniements sont fréquents : nécrose, sclérose nodulaire (figure 11.5C).

Figure 11.5. Maladie de Hodgkin



A. Cellules de Reed-Sternberg (deux cellules monstrueuses à noyaux plurilobés (ou binucléées) au centre), cernées par le granulome hodgkinien. B. Polynucléaires éosinophiles autour d'une cellule de Reed-Sternberg. C. Fibrose ganglionnaire nodulaire (sous-type sclérosant nodulaire de la maladie de Hodgkin).

En savoir plus : « [Localisations et stades du lymphome de Hodgkin](#) ».

1. 1. 2 - Proliférations histiocytaires

On distingue les histiocytoses langerhansiennes des autres histiocytoses.

Les *histiocytoses langerhansiennes* sont des proliférations de cellules de Langerhans, qui sont des leucocytes dendritiques résidents des épithéliums malpighiens et respiratoires.

L'immunohistochimie est nécessaire pour confirmer l'expression du CD1a par les histiocytes tumoraux. Les histiocytoses langerhansiennes touchent plus fréquemment les enfants, mais peuvent s'observer chez l'adulte. Elles se manifestent de façon très variable par des lésions osseuses lytiques, une atteinte cutanée, pulmonaire, ganglionnaire, hépato-splénique, etc.

La plupart des *histiocytoses non langerhansiennes* ne sont le plus souvent pas tumorales (réactionnelles, génétiques, infectieuses).

1. 1. 3 - Proliférations mastocytaires : mastocytoses

La localisation préférentielle des mastocytoses est cutanée. Les formes systémiques (généralisées) sont plus rares, et ont souvent une atteinte médullaire. Sur les biopsies cutanées, l'infiltration par les mastocytes peut être difficile à objectiver. La recherche de la métachromasie à la coloration de Giemsa ou l'immunohistochimie sont souvent nécessaires.

1. 2 - Tumeurs mélanocytaires

Les mélanocytes sont à l'état normal, des cellules pigmentaires responsables de la synthèse de la mélanine, situées dans l'assise basale de l'épiderme où ils s'intercalent entre les cellules

basales. Le pigment mélanique est responsable de la teinte macroscopique noirâtre ou bleutée de la plupart des tumeurs mélanocytaires. Il apparaît microscopiquement comme des mottes noirâtres ou brunâtres intra et extra-cytoplasmiques.

Les tumeurs bénignes mélanocytaires sont appelées nævus nævocellulaires. En effet, on considère qu'une partie d'entre eux correspond à des hamartomes cutanés, notamment ceux présent à la naissance ou apparaissant dans la petite enfance. Elles sont définies par la prolifération de cellules rondes ou fusiformes, groupées en amas (en thèques) dans l'épiderme et/ou le derme. Ces cellules, appelées « cellules næviques », sont proches des mélanocytes par leurs caractéristiques ultrastructurales, immunophénotypiques (marquage par l'anticorps anti-protéine S100, par exemple) et fonctionnelles.

Les tumeurs malignes sont les mélanomes. Ils sont définis par la prolifération maligne de cellules à différenciation mélanocytaire. La synthèse de mélanine par les cellules tumorales explique la coloration noirâtre, souvent hétérogène, de ces tumeurs.

N.B. : il existe des nævus et des mélanomes non pigmentés, dits achromiques. Inversement, toutes les lésions cutanées pigmentées ne sont pas des tumeurs mélanocytaires.

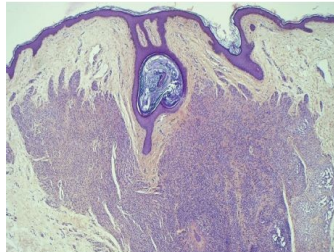
En savoir plus : « [Lésions pigmentées non næviques courantes](#) ».

1. 2. 1 - Tumeurs bénignes : nævus nævocellulaires

Cliniquement, on distingue les *nævus* congénitaux et les nævus acquis. Ces derniers sont les plus fréquents et apparaissent pour la plupart durant l'enfance et l'adolescence. Ce sont des lésions uniques ou multiples, de quelques millimètres de diamètre, rarement plus étendues, habituellement pigmentées, parfois pileuses, à surface lisse un peu surélevée (*nævus* en dôme) ou papillomateuse, en saillie sur le tégument (*nævus* muriforme ou tubéreux).

Microscopiquement, il s'agit d'une prolifération de cellules næviques, petites cellules arrondies au cytoplasme éosinophile peu abondant plus ou moins chargé de pigment mélanique (figure 11.6). Elles se groupent en thèques (amas arrondis d'une dizaine de cellules dont la périphérie est dépourvue de membrane basale, à la différence des massifs épithéliaux) ou forment des nappes de cellules s'étendant plus ou moins profondément dans le derme. La bénignité est affirmée sur un faisceau de critères : bonne individualisation des thèques dans la partie superficielle du derme, absence d'infiltrat inflammatoire, présence d'un gradient de maturation vertical, absence d'atypie et de mitose.

Figure 11.6. Nævus nævo cellulaire dermique : coupe montée



Les cellules næviques forment des nappes de cellules bleues, monomorphes, bien visibles sous l'épiderme (topographie dermique). Ch11.

En savoir plus : « [Histologie des nævus nævocellulaires](#) ».

1. 2. 2 - Tumeurs mélanocytaires malignes : mélanomes

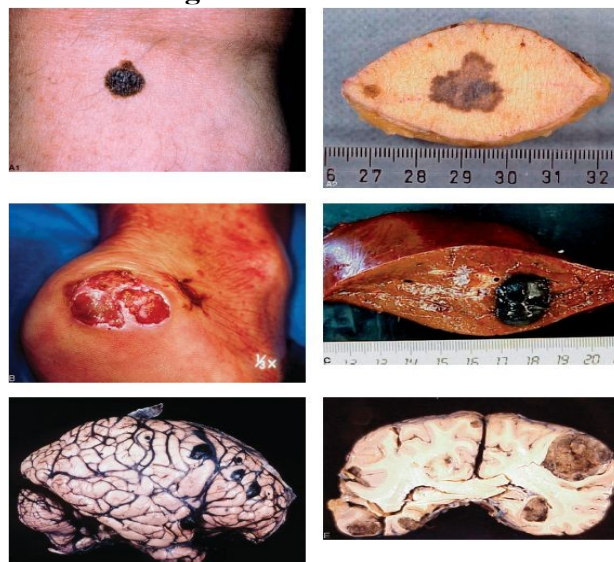
Les mélanomes intéressent le plus souvent la peau, rarement les muqueuses (respiratoires, digestives, génitales), la choroïde oculaire ou les structures cérébro-méningées.

Sur la peau, ces tumeurs peuvent se développer sur un nævus préexistant. Plus souvent, elles apparaissent en peau antérieurement saine. Elles sont exceptionnelles avant la puberté, plus fréquentes après 45 ans. Elles sont fréquentes dans certaines populations (race blanche, notamment australiens blonds d'origine anglaise), rares chez d'autres (japonais, race noire). L'exposition solaire et le phototype clair en sont les principaux facteurs de risque.

Les formes les plus fréquentes évoluent en 2 stades, avec une phase initiale d'extension horizontale, strictement intra-épidermique : extension lente, superficielle, centrifuge, pouvant se prolonger pendant plusieurs années, puis une phase d'invasion verticale, avec envahissement du derme et formation d'un nodule. Toutefois, dans environ 15 % des cas, le mélanome est nodulaire d'emblée, sans stade superficiel individualisable. Leur gravité et la fréquence des métastases, parfois révélatrices, doivent être soulignées. Quel que soit le type, les mélanomes sont lymphophiles : les premières métastases sont généralement ganglionnaires.

Le pronostic des mélanomes dépend de leur extension en profondeur. Le risque métastatique est d'autant plus élevé que l'invasion est profonde. En pratique, on mesure l'épaisseur de la tumeur sur la coupe en millimètres, grâce à un oculaire micrométrique gradué (indice de Breslow). Une épaisseur supérieure ou égale à 0,76 mm est un élément de mauvais pronostic. Le risque de métastases ganglionnaires, viscérales, hépatiques (figure 11.7B), pulmonaires et cérébrales (figures 11.7C, 11.7D) et d'une mortalité accrue (25 % des cas) est plus élevé.

Figure 11.7. Mélanome



A1. Aspect macroscopique tumeur noire à contours irréguliers, polychrome. A2. Exérèse cutanée d'un mélanome (noter la présence d'un petit naevus naevo cellulaire à l'extrémité gauche du fragment cutané). B. Mélanome achromique de la cheville à un stade avancé (type acro-lentigineux). C. Métastase hépatique. D et E. Métastases cérébrales d'un mélanome.

Il est important de préciser histologiquement le niveau d'invasion du mélanome en repérant sur la coupe les cellules tumorales les plus profondément situées (En savoir plus : « [Principaux types histologiques de mélanomes et stades locorégionaux \(selon Clark\)](#) »).

Il faut retenir :

- la nécessité de faire l'exérèse de toute lésion pigmentée d'apparition récente ou qui commence à se modifier, pour éviter de laisser évoluer un mélanome. Le pronostic est d'autant plus favorable que le mélanome est diagnostiqué précocement quand il a une très faible épaisseur ;
- la nécessité de préciser le type histologique d'un mélanome et d'en mesurer l'épaisseur ;
- la gravité évolutive des mélanomes, du fait de leur fort potentiel métastatique ;
- la possibilité de métastase révélatrice.

2 - TUMEURS CONJONCTIVES

La classification des tumeurs conjonctives repose actuellement sur le type de tissu formé par la tumeur (différenciation) et non plus sur la cellule à partir de laquelle la tumeur est supposée naître (histogénèse). Chaque type tumoral est divisé en tumeurs bénignes et malignes, et pour certains types apparaît une troisième catégorie : les tumeurs de malignité intermédiaire.

Les tumeurs bénignes conjonctives sont beaucoup plus fréquentes (de l'ordre de 100 : 1) que les tumeurs malignes conjonctives. Elles sont habituellement de petite taille, superficielles. Elles ne métastasent pas, mais peuvent récidiver localement si l'exérèse est incomplète. Classiquement, il n'y a pas de nécrose tumorale, ni d'atypie cyto-nucléaire et les mitoses sont rares.

Les tumeurs malignes conjonctives sont appelées sarcomes. Elles sont très rares (environ 1 % des cancers). Si les cellules tumorales sont peu différenciées, il est parfois difficile d'en préciser la nature (utilité de l'immunohistochimie, de la biologie moléculaire, voire de la microscopie électronique). L'évolution peut être rapide avec extension locale et métastases précoces par voie hématogène.

Il peut être difficile d'affirmer la bénignité ou la malignité d'une tumeur conjonctive bien différenciée.

Le rôle du pathologiste est :

- d'établir un diagnostic ;
- d'analyser les éléments du pronostic ;
- d'évaluer la qualité de l'exérèse (examen des limites) et/ou la réponse à une chimiothérapie.

Ceci nécessite une étroite collaboration avec les cliniciens pour connaître les renseignements cliniques (âge, localisation et taille tumorales...), les données de l'imagerie, les modalités évolutives, les antécédents et les éventuels traitements réalisés.

Lors de l'exérèse, le chirurgien doit orienter la pièce et la transmettre sans fixateur au pathologiste pour qu'un prélèvement puisse éventuellement être analysé en cytogénétique ou congelé.

L'examen macroscopique est fondamental. Il doit être soigneux avec repérage des limites d'exérèse à l'encre de chine et échantillonnage suffisant pour analyser les différents aspects de la tumeur.

L'analyse histologique appréciera :

- la morphologie des cellules tumorales (fusiformes, rondes) ;
- l'existence d'une différenciation ;
- l'importance et l'aspect de la vascularisation et du stroma ;
- la présence de remaniements (nécrose, calcification, hémorragie...).

Les facteurs pronostiques importants sont :

- le type histologique ;
- la taille de la tumeur ;
- la localisation (superficielle ou profonde) de la tumeur ;
- l'état des limites de la résection chirurgicale ;
- le grade histopronostique.

Le grade histopronostique des sarcomes des tissus mous comporte trois grades de malignité et repose sur l'évaluation de trois paramètres :

- le degré de différenciation tumorale ;
- l'activité mitotique ;
- la proportion de tissu tumoral nécrosé.

Les sarcomes de grade 1 correspondent aux tumeurs très différenciées de potentiel métastatique faible, les sarcomes de grade 3 aux tumeurs peu différenciées de potentiel métastatique élevé.

En savoir plus : « [Grade histopronostique des sarcomes](#) ».

La classification des tumeurs conjonctives a été considérablement modifiée ces 15 dernières années par l'apport des techniques immunohistochimiques et cytogénétiques. L'identification d'une tumeur conjonctive repose sur l'association de plusieurs critères : présentation anatomoclinique particulière, aspects morphologiques, immunohistochimiques et/ou ultrastructuraux caractéristiques et anomalies chromosomiques particulières.

2. 1 - Tumeurs des tissus fibreux (fibroblastiques ou myofibroblastiques)

Ces tumeurs ont en commun une prolifération de fibroblastes (vimentine positifs) qui peuvent prendre une différenciation fibrohistiocytaire (CD68 positifs), ou myofibroblastique (actine positive).

2. 1. 1 - Fibromes

Ce sont des proliférations bénignes, d'évolution lente. Ils sont constitués de fibroblastes associés à une plus ou moins grande quantité de fibres collagènes disposées en faisceaux. Ils peuvent siéger n'importe où dans le tissu conjonctif commun, mais s'observent surtout dans la peau et les voies aériennes supérieures (fosses nasales, rhinopharynx) où ils sont souvent très vascularisés.

Le fibrome mou ou molluscum pendulum est une petite tumeur cutanée très fréquente, de consistance molle et allongée, parfois pédiculée, souvent située sur le cou, le thorax ou les aisselles.

2. 1. 2 - Fibromatoses

Ce sont des proliférations fibroblastiques multifocales, évolutives, développées à partir des aponévroses, envahissant et détruisant les muscles, pouvant être volumineuses.

La maladie de Dupuytren est une fibromatose nodulaire rétractile de l'aponévrose palmaire.

Elle est souvent bilatérale. L'atteinte peut aussi être plantaire ou génitale (pénis).

La tumeur desmoïde (desmos = tendon) (ou fibromatose desmoïde) correspond à une prolifération fibroblastique et myofibroblastique peu dense associée à du tissu collagène hyalinisé abondant. De siège intra ou extra-abdominal, elle est souvent très mal limitée et envahit les tissus avoisinants. Son exérèse doit si possible être large pour éviter les fréquentes récurrences locales, mais elle est souvent difficile à réaliser ou au prix d'une chirurgie mutilante.

2. 1. 3 - Tumeur fibreuse solitaire

Cette tumeur a été initialement décrite dans la plèvre puis en situation sous-cutanée au niveau de la tête et du tronc, dans les méninges, etc.

C'est une tumeur bénigne, à cellules fusiformes, richement vascularisée. Les cellules tumorales expriment le CD34, le CD99 et BCL2.

2. 1. 4 - Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand

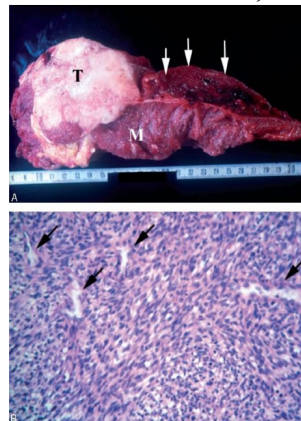
Il est actuellement classé parmi les tumeurs fibrohistiocytaires. C'est une tumeur cutanée rare, nodulaire, mal limitée. Les cellules tumorales sont positives avec le CD34.

2. 1. 5 - Fibrosarcome

C'est une prolifération conjonctive maligne à différenciation purement fibroblastique qui se développe dans les membres ou le tronc. L'évolution se fait vers la récurrence locale et les métastases à distance (figure 11.8).

Dans les formes bien différenciées la frontière avec un fibrome envahissant est imprécise. Le diagnostic différentiel avec des lésions inflammatoires, réactionnelles, non tumorales (fasciites) peut être difficile.

**Figure 11.8. A. Aspect macroscopique de sarcome (T : tumeur, M : muscle squelettique).
B. Aspect microscopique : cellules fusiformes tumorales (flèches : capillaires sanguins intra-tumoraux)**



2. 2 - Tumeurs adipeuses

Ce sont des tumeurs fréquentes.

Les **lipomes** sont des tumeurs bénignes, superficielles, qui s'observent surtout après 45 ans. Ils sont constitués d'adipocytes, ressemblant à du tissu adipeux mature. L'aspect macroscopique est celui d'une tumeur homogène, flasque, jaunâtre (figure 11.9).

Les **liposarcomes** sont des tumeurs fréquentes des tissus mous. Ils peuvent être de trois types : bien différencié, myxoïde et pléomorphe. Les liposarcomes bien différenciés sont des masses à croissance lente, souvent bien limitées, parfois plurinodulaires.

Selon la topographie de la tumeur, il peut être difficile, voire impossible, d'en réaliser une exérèse complète (rétropéritone). Les récurrences locales sont donc fréquentes, itératives. Les liposarcomes bien différenciés peuvent également subir un phénomène de « différenciation », qui correspond à l'apparition d'un contingent sarcomateux agressif au sein de la tumeur.

Le liposarcome myxoïde se développe dans les tissus mous des membres, mais pas dans le rétropéritone. Il peut être de bas ou de haut grade de malignité. Il est caractérisé par une anomalie génétique spécifique, la translocation t(12 ; 16) (q13 ; p11).

Enfin, le liposarcome pléomorphe est une tumeur peu différenciée, de haut grade de malignité, d'emblée agressive et associée à un risque métastatique élevé.

Figure 11.9. Lipome : aspect macroscopique. Tumeur jaune-orangé « adipeuse », bien limitée, homogène, à contour légèrement polycyclique



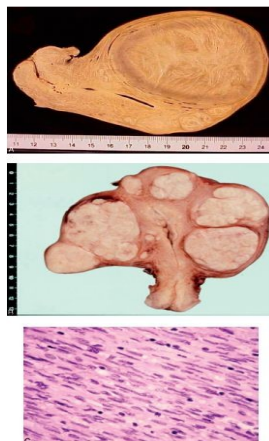
2. 3 - Tumeurs musculaires

On distingue les tumeurs conjonctives développées aux dépens des muscles lisses (léiomyomes, léiomyosarcomes) de celles développées à partir des muscles striés (rhabdomyomes, rhabdomyosarcomes).

Tumeurs musculaires lisses

Les *léiomyomes* sont des tumeurs musculaires lisses bénignes, fréquentes, bien différenciées. Ils sont extrêmement fréquents dans le corps utérin : les léiomyomes utérins, souvent multiples, parfois appelés à tort fibromes, sont très fréquemment observés chez la femme en période péri- ou post-ménopausique et nécessitent parfois de réaliser une hystérectomie (à cause de leur taille, leur nombre, leur nécrobiose ou en raison de métrorragies) (figures 11.10A,B,C). Ils peuvent aussi être localisés dans le tube digestif ou les parois vasculaires.

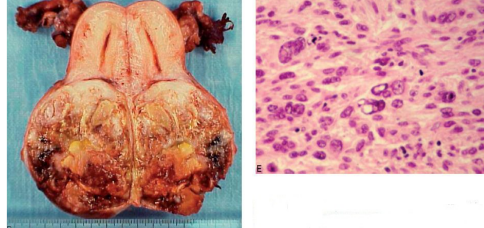
Figure 11.10. Tumeurs musculaires lisses



A et B. Aspects macroscopiques des léiomyomes de l'utérus, souvent multiples (léiomyomatose utérine). C. Léiomyome : aspect microscopique. Cellules fusiformes régulières ressemblant à des cellules musculaires lisses.

Les *léiomyosarcomes* sont des tumeurs musculaires lisses malignes. Elles surviennent électivement chez l'adulte, tant au niveau de la peau que des viscères creux, dont l'utérus (figures 11.10D et E).

Figure 11.10 (Suite) Tumeurs musculaires lisses



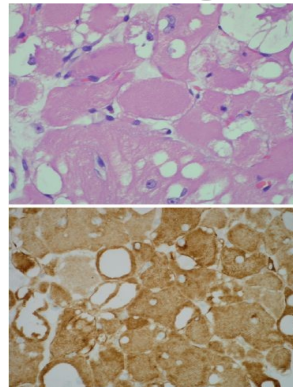
D. Aspect macroscopique de léiomyosarcome utérin. E. Aspect microscopique de léiomyosarcome : cellules musculaires atypiques, irrégulières.

Tumeurs musculaires striées

Les *rhabdomyomes* sont des tumeurs bénignes rares (figure 11.11). Les rhabdomyomes cardiaques sont souvent associés à la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Les *rhabdomyosarcomes* sont des tumeurs malignes plus ou moins bien différenciées. Les rhabdomyosarcomes sont plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte et ont souvent un mauvais pronostic, nécessitant une exérèse précoce et large. Ils se développent préférentiellement au niveau des cavités céphaliques (orbite, nez, sinus, oreille) ou de la sphère urogénitale (vessie, prostate, vagin, cordon spermatique). Plus rarement, ils sont intramusculaires au niveau des muscles proximaux des membres.

Figure 11.11. Rhabdoléiomyome : tumeur bénigne développée à partir du muscle strié



La striation est bien visible sur la coloration à l'HES (en haut) et l'immunohistochimie avec un anticorps anti-desmine (en bas).

2. 4 - Tumeurs vasculaires

Angiomes

Il s'agit de tumeurs vasculaires bénignes, caractérisées par une prolifération de vaisseaux néoformés entourés de tissu conjonctif. On en distingue deux types, les hémangiomes et les lymphangiomes.

Hémangiomes

Ils sont faits de vaisseaux sanguins et comprennent selon le type histologique de ces vaisseaux

- les hémangiomes capillaires (sont également considérés comme des dysplasies tissulaires lors du développement ou des hamartomes). Ils sont composés de la juxtaposition de nombreux capillaires ayant ou non une lumière centrale où se trouvent des hématies. Ils siègent principalement sur la peau et les muqueuses ;
- les hémangiomes caverneux qui forment de larges cavités kystiques juxtaposées remplies de sang, séparées par des lames collagènes plus ou moins épaisses et bordées par des cellules endothéliales. Ils siègent dans la peau, le foie, les muscles (langue).

Lymphangiomes

Il s'agit toujours de tumeurs bénignes de l'enfant constituées de vaisseaux lymphatiques qui forment des cavités de taille très variée, remplies de lymphes, auxquelles s'associent souvent des ébauches imparfaites de ganglion lymphatique et des troncs veineux anormaux. Leur siège d'élection est cervico-médiastinal unilatéral, plus rarement mésentérique.

Angiomatoses

La présence d'hémangiomes multiples caractérise divers syndromes.

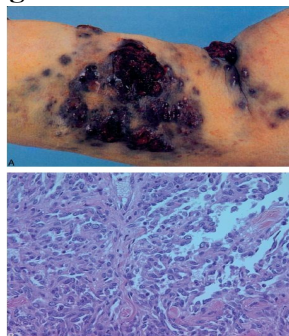
En savoir plus : « [Angiomatoses](#) ».

2. 5 - Angiosarcomes

Ce sont des tumeurs malignes souvent peu différenciées qui prédominent sur la peau et dans les tissus mous (figure 11.12), parfois les viscères (foie). Un angiosarcome peut parfois se développer sur un lymphoedème chronique du bras, chez les patientes opérées d'un cancer du sein : c'est le syndrome de Stewart-Treves.

On en rapproche le *sarcome de Kaposi* qui réalise une prolifération de cellules fusiformes, creusée de fentes vasculaires séparées par du tissu collagène, parsemée de macrophages surchargés en hemosidérine. Cette tumeur est habituellement unique et localisée dans le derme chez les sujets âgés. Une forme d'évolution rapide avec localisations multiples (cutanées mais aussi viscérales) est décrite en Afrique mais aussi chez les sujets atteints de SIDA. Une origine infectieuse est démontrée. L'agent étiologique est un virus du groupe herpès (HHV-8 ou *Human herpes virus 8*).

Figure 11.12. Syndrome de Stewart-Treves : angiosarcome survenant sur un lymphoedème chronique du bras dans les suites d'un traitement pour cancer du sein (curage axillaire et irradiation)



A. Aspect macroscopique. B. Aspect microscopique : fentes irrégulières bordées de cellules endothéliales atypiques.

2. 6 - Tumeurs de différenciation incertaine

La différenciation et l'histogenèse de plusieurs groupes de tumeurs conjonctives restent incertaines, voire inconnues. Parmi ces tumeurs, on trouve le synoviosarcome, qui, contrairement à ce qui avait été suggéré initialement, ne se développe pas aux dépens d'un revêtement synovial. Le synoviosarcome est avant tout une tumeur des tissus mous profonds des membres mais peut aussi toucher certains organes comme le poumon et le rein. Histologiquement, il se caractérise par une prolifération souvent biphasique, associant une composante conjonctive et une composante épithéliale. Il est caractérisé par une translocation spécifique t(X ; 18), dont la mise en évidence constitue un outil diagnostique important.

2. 7 - Tumeurs du squelette

Tumeurs ostéoformatrices

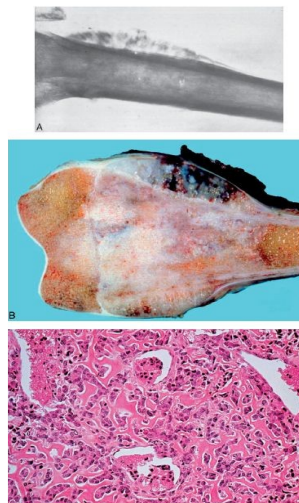
- **Tumeurs ostéoformatrices bénignes : ostéome ostéoïde et ostéoblastome**

L'ostéoblastome partage avec l'ostéome ostéoïde un même aspect histopathologique, associant des ostéoblastes sans atypie, une ostéogenèse immature et un stroma richement vascularisé. Ces deux entités diffèrent par contre par leurs présentations radio-cliniques. L'ostéome ostéoïde est une lésion de petite taille, peu évolutive, caractérisée par une symptomatologie douloureuse, alors que l'ostéoblastome constitue un véritable processus tumoral expansif, parfois volumineux et pouvant être pris à tort pour une tumeur maligne.

- **Tumeurs ostéoformatrices malignes : les ostéosarcomes**

Ce sont des tumeurs malignes fréquentes de l'adolescence, lors de la croissance des membres (métaphyse des os longs). La prolifération tumorale est constituée d'ostéoblastes atypiques, produisant un os immature. À l'opposé des tumeurs ostéoformatrices bénignes, l'ostéosarcome détruit le tissu osseux préexistant et infiltre les parties molles (figure 11.13).

Figure 11.13. Ostéosarcome détruisant la corticale osseuse



A. Aspect radiologique. B. Aspect macroscopique. C. Aspect microscopique : cellules tumorales formant un tissu osseux pathologique.

Leur évolution est rapide et les métastases pulmonaires fréquentes. Chez le sujet jeune, les garçons sont électivement touchés, notamment au niveau des membres inférieurs, près du genou (extrémité inférieure du fémur et supérieure du tibia). Chez le sujet âgé, ces tumeurs surviennent fréquemment sur une lésion préexistante (maladie de Paget).

Tumeurs cartilagineuses

- **Tumeurs cartilagineuses bénignes : ostéochondrome et chondrome**

L'ostéochondrome (ou exostose ostéogénique) est la plus fréquente des lésions osseuses. Elle a une architecture caractéristique associant de dehors en dedans, une coiffe cartilagineuse, dont l'aspect histologique est proche de celui d'un cartilage de croissance et un tissu osseux d'architecture trabéculaire constituant le corps de l'exostose.

Le chondrome est constitué de plusieurs nodules cartilagineux, en général de petite taille, renfermant des chondrocytes sans atypie. Le chondrome respecte l'os pré-existant.

La maladie des exostoses multiples et les chondromatoses multiples ont un risque de dégénérescence maligne qui justifie la mise en place d'une surveillance et l'exérèse de toute lésion se modifiant, par définition suspecte.

- **Tumeurs cartilagineuses malignes : les chondrosarcomes**

Ce sont des tumeurs rares de l'adulte, souvent âgé, d'évolution lente, qui atteignent les os plats des ceintures. Ils sont constitués de nodules cartilagineux de taille importante, renfermant des chondrocytes atypiques. À l'opposé des tumeurs cartilagineuses bénignes, le chondrosarcome détruit le tissu osseux préexistant et infiltre les parties molles. Les chondrosarcomes de bas grade ont une malignité locale alors que les chondrosarcomes de grade intermédiaire et de haut grade présentent un risque dissémination métastatique pulmonaire.

- **Chordomes**

Ce sont des tumeurs rares, dérivées de reliquats de la notochorde. Elles surviennent électivement au niveau du rachis, en particulier au niveau du sacrum et de la région sphéno-occipitale. Ce sont des tumeurs malignes, de croissance lente et d'évolution surtout locale, dont l'exérèse complète est souvent difficile et le pronostic défavorable en raison de l'extension locale.

- **Sarcome d'Ewing**

Le sarcome d'Ewing est une tumeur maligne osseuse intramédullaire, lytique, infiltrant la corticale avec souvent une importante réaction périostée, qui peut toucher tous les os y compris les petits os, les os plats et les vertèbres. La prolifération tumorale est d'aspect peu différencié, « à petites cellules rondes et bleues ». Les cellules contiennent souvent du glycogène (coloré par le PAS) et expriment l'antigène de groupe sanguin Mic-2. Il existe de façon quasi constante une translocation t(11 ; 22). La mise en évidence par biologie moléculaire du gène de fusion est une aide importante au diagnostic.

Le terme de « tumeur neuroectodermique périphérique (PNET pour *Peripheral neuroectodermal tumor*) » recouvre le sarcome d'Ewing ainsi que des tumeurs identiques de siège extra-osseux, plus rares.

Ces différentes entités, de siège osseux ou extra-osseux, sont aujourd'hui regroupées sous l'appellation « tumeurs de la famille Ewing ».

2. 8 - Tumeurs mésothéliales

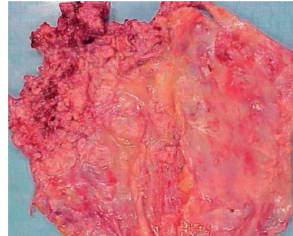
Les tumeurs bénignes pleurales (fibromes mésothéliaux de la plèvre viscérale) sont rares.

Les **mésotéliomes malins** sont surtout pleuraux (plus rarement péritonéaux ou péricardiques) et sont dans leur immense majorité liés à une exposition à l'*amiante* (asbestose) dans les 20 ans précédents. Ils donnent au début une prolifération mésothéliale

papillaire pariétale, puis ultérieurement une atteinte massive de tous les feuillets de la plèvre avec formation de nodules et masses multiples (figure 11.14). Actuellement, l'évolution est le plus souvent rapidement fatale.

Microscopiquement, il existe une prolifération souvent biphasique faite de cellules fusiformes et de fentes épithéliales. L'immunohistochimie est souvent indispensable pour affirmer le diagnostic et exclure la possibilité d'une métastase pleurale (diagnostic différentiel).

Figure 11.14. Mésothéliome pleural (macroscopie) : la plèvre est épaissie et infiltrée, plurinodulaire



2. 9 - Tumeurs stromales digestives

Ces tumeurs se développent principalement au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle et sont parfois dénommées en utilisant l'acronyme anglo-saxon « GIST : *Gastro-intestinal stromal tumor* » (figure 11.15). Elles dérivent des cellules interstitielles de Cajal, qui sont responsables du péristaltisme du tube digestif. Les tumeurs stromales digestives sont fortement associées à une expression et une activation de l'oncogène *KIT*, ou plus rarement du *PDGFR α* .

Figure 11.15. Tumeur stromale gastrique : nodule arrondi enchâssé dans la paroi de l'estomac, recouvert de muqueuse et ulcéré à son sommet



Le pronostic est variable et reste souvent incertain après l'analyse histopathologique. On doit généralement les considérer comme des tumeurs potentiellement malignes. Toutefois, les tumeurs de petites tailles avec peu de mitoses ont le plus souvent un comportement bénin (guérison définitive après l'exérèse), alors que les tumeurs volumineuses et riches en mitoses peuvent donner des métastases et conduire au décès.

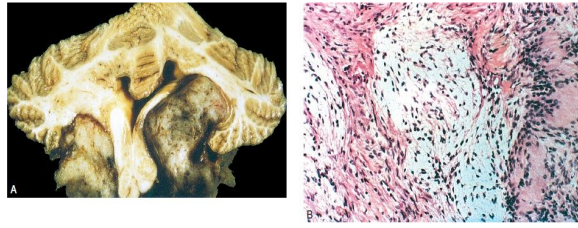
3 - TUMEURS DES SYSTEMES NERVEUX CENTRAL ET PERIPHERIQUE

3. 1 - Tumeurs nerveuses périphériques

- Les schwannomes (encore appelés neurinomes) sont des proliférations bénignes des cellules de Schwann de la gaine des nerfs (figure 11.16).
- Les neurofibromes sont des proliférations de cellules conjonctives de type fibroblastique qui dissocient une structure nerveuse. Ils peuvent être sporadiques isolés ou multiples, compliquant une maladie de Recklinghausen (neurofibromatose de type I).
- Les tumeurs malignes sont les schwannomes malins ou « tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ».

Toutes ces tumeurs nerveuses périphériques peuvent être rencontrées au cours de la maladie de Recklinghausen.

Figure 11.16. Schwannome



A. Schwannome bilatéral du VIIIe nerf crânien. B. Tumeur comportant des zones cellulaires (Antoni A) avec des nodules de Verocay (bord droit de la photographie) ainsi que des zones plus lâches, myxoïdes (Antoni B, centre de la photographie).

3. 2 - Neuroblastomes périphériques

Les tumeurs neuroblastiques périphériques sont les tumeurs solides les plus fréquentes de l'enfant, survenant à un âge moyen situé entre 2 et 3 ans. Elles sécrètent des catécholamines et fixent la métaiodobenzylguanidine (MIBG - utilisation scintigraphique). Dérivées de cellules de la crête neurale, elles sont situées soit au niveau des ganglions sympathiques soit dans la médullosurrénale. Ces tumeurs de blastème réalisent une prolifération de petites cellules rondes appelées neuroblastes, dont la différenciation est variable.

Leur évolution spontanée est habituellement agressive et très rapide avec extension métastatique et décès. Toutefois, un phénomène de différenciation vers un tissu mature (maturation) est parfois observé, spontanément ou surtout sous l'effet du traitement chimiothérapique.

Le pronostic dépend de l'âge (plus favorable avant 18 mois), du stade (plus favorable si localisé), du statut de l'oncogène NMyc (plus favorable si cet oncogène n'est pas amplifié), et de critères histopronostiques (différenciation, taux de mitoses et de caryorrhexis).

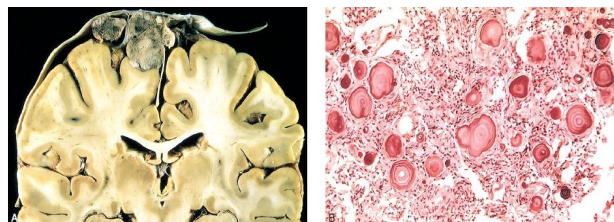
3. 3 - Tumeurs neuroectodermiques périphériques

Voir précédemment le paragraphe « Sarcome d'Ewing ».

3. 4 - Tumeurs cérébrales primitives

Il peut s'agir de tumeurs extra-parenchymateuses développées à partir des méninges, appelées *méningiomes*. Ces tumeurs méningothéliales sont habituellement bénignes, rarement de comportement malin (méningiome malin) (figure 11.17).

Figure 11.17. Méningiome



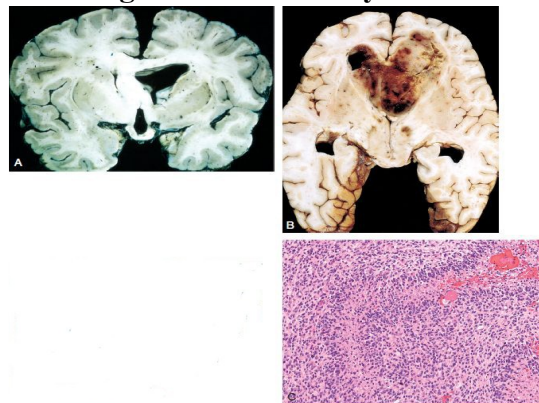
A. Méningiome parasagittal multilobé implanté sur la dure-mère, comprimant le cerveau sous-jacent. B. Méningiome : prolifération cellulaire d'aspect tourbillonnant comportant des enroulements cellulaires et parsemée de psammomes.

Les tumeurs intraparenchymateuses sont surtout développées à partir du tissu glial de soutien (astrocytes [figure 11.18], oligodendrocytes) ou d'éléments péri- ou intraventriculaires (épendyme, plexus choroïde). Ces tumeurs gliales ou *gliomes* (astrocytomes, oligodendrogliome, épendymome) ont un comportement évolutif très variable :

- certaines sont bien limitées et ont un comportement bénin (curables par exérèse ou traitement localisé) ;
- d'autres sont mal limitées et infiltrantes et évoluent progressivement sur plusieurs années, avec des récurrences ;
- d'autres enfin sont des tumeurs malignes agressives à croissance rapide, mortelle (glioblastome).

Chez l'enfant, des tumeurs blastémateuses (neuro-ectodermiques) peuvent également être observées dans le système nerveux central, également regroupées sous le nom de PNET (*Primitive neuroectodermal tumor*) : neuroblastome (hémisphérique), médulloblastome (cérébelleux).

Figure 11.18. Astrocytomes



A. Astrocytome de bas grade se présentant comme une zone élargie de substance blanche dans l'hémisphère cérébral gauche. B. Glioblastomé : glioblastome réalisant une masse tumorale infiltrante, hémorragique et nécrotique. C. Glioblastome : la tumeur est densément cellulaire avec les cellules tumorales s'agencant en palissades autour de zones de nécrose (centre et coin inférieur droit).

4 - TUMEURS GERMINALES

4.1 - Notions générales

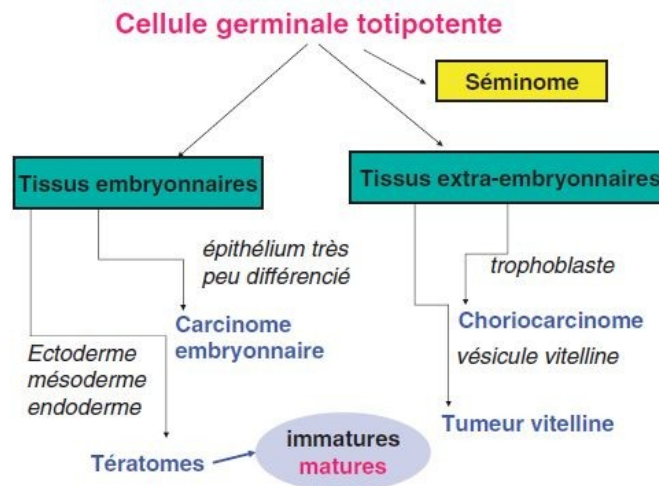
Les tumeurs germinales se développent à partir de cellules germinales primordiales. Ces tumeurs siègent préférentiellement dans les gonades mais peuvent aussi être localisées sur le trajet de migration des cellules germinales lors de l'embryogenèse, le long de l'axe médian du corps : la base du crâne (surtout la région épiphysaire), le médiastin antérieur, le rétro-péritoine et la région sacro-coccygienne.

Les tumeurs germinales sont rares : les tumeurs germinales malignes constituent plus de 95 % des tumeurs testiculaires mais seulement 1 % des tumeurs malignes chez l'homme. Elles sont beaucoup plus rares chez la femme. Elles ont la particularité de survenir chez des patients jeunes, de pouvoir pour certaines être détectées et suivies par des marqueurs sériques et d'être curables même au stade métastatique. En revanche, les tumeurs germinales bénignes (tératomes matures) sont beaucoup plus fréquentes chez la femme, dans l'ovaire.

Les tumeurs germinales sont très variées dans leur différenciation morphologique,

reproduisant des structures observables au cours de l'embryogénèse : séminomes (nappes de cellules ressemblant à des gonocytes primordiaux), carcinomes embryonnaires et tératomes (dérivés de structures embryonnaires), choriocarcinome et tumeur vitelline (dérivés de structures extra-embryonnaires) (figure 11.19).

Figure 11.19. Classification des tumeurs germinales



4. 2 - Pratique clinique

Tumeurs testiculaires

Elles sont pour 50 % des séminomes et pour 50 % non séminomateuses :

- les séminomes ont un pic de fréquence vers 30 ans et sont curables par chirurgie et radiothérapie ;
- les tumeurs germinales non séminomateuses ont un pic de fréquence à 20 ans, entraînent souvent une élévation de marqueurs sériques (alpha-fœtoprotéine dans les tumeurs vitellines et bêta-HCG dans les choriocarcinomes) et sont souvent curables depuis l'utilisation de polychimiothérapies à base de Cisplatine.

Tumeurs germinales ovariennes

Elles sont exceptionnellement malignes (séminomes ou tumeurs non séminomateuses). Par contre on observe fréquemment dans l'ovaire des kystes dermoïdes (kystes remplis de sébum, de poils et cheveux) et des tératomes matures plus complexes qui sont des tumeurs germinales bénignes.

Tumeurs germinales extragonadiques

Toutes les variétés de tumeurs germinales peuvent être observées dans ces localisations. Les séminomes sont plus fréquents dans l'épiphyse, les tératomes dans le rétropéritoine et le médiastin.

4. 3 - Classification histopathologique

4. 3. 1 – Séminome

Également appelé dysgerminome (dans l'ovaire) ou germinome (en intracérébral), il est la tumeur germinale présentant la plus grande similitude morphologique avec les gonies (spermatogonies et ovogonies).

Macroscopie : tumeur solide bien limitée, beige, blanc crème (figure 11.20A1 et A2).

Histologie : cellules rondes, monomorphes à cytoplasme clair ou éosinophile à noyau central et nucléolé, associées à un stroma lymphocytaire (lymphocytes T) et histiocytaire (figure 11.20B). Les cellules tumorales expriment la phosphatase alcaline placentaire (PLAP) et le KIT (marqueurs des gonocytes primordiaux), détectables par immunohistochimie.

Figure 11.20. Séminome testiculaire



A1 et A2. Aspects macroscopiques (pièces opératoires d'orchidectomie pour séminome). B. Aspect microscopique : nappes de grandes cellules claires au noyau volumineux et nucléolé séparées par un stroma riche en lymphocytes.

4. 3. 2 - Carcinome embryonnaire

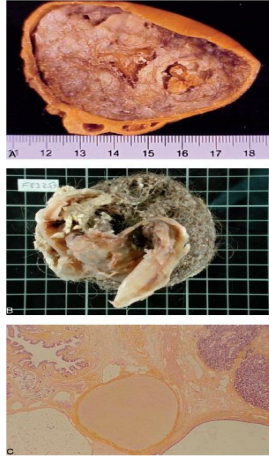
Il est formé de massifs de cellules embryonnaires à un stade très peu différencié.

4. 3. 3 - Tératomes

Ce sont des tumeurs germinales avec une différenciation somatique, reproduisant des tissus dérivés des 3 feuilletts embryonnaires : ectoderme, endoderme et mésoderme.

- *Les tératomes matures* sont des tumeurs bénignes, constituées entièrement de tissus adultes, matures. Ce sont les tumeurs germinales les plus fréquentes de l'ovaire (95 % des tumeurs germinales ovariennes), où ils sont souvent dénommés « kyste dermoïde ».
- Ils sont simples (kyste épidermique, kyste entéroïde) ou complexes associant de multiples formations tissulaires mésenchymateuses et épithéliales plus ou moins organoïdes ou désordonnées (épiderme, annexes pilo-sébacées, cellules adipeuses, muscle lisse et strié, os, cartilage, épithélium respiratoire et digestif, tissu thyroïdien, dents...) (figure 11.21).
- *Les tératomes immatures* sont des tumeurs malignes. Elles contiennent des tissus immatures, incomplètement différenciés, ressemblant à des tissus embryonnaires (surtout des structures neuroépithéliales et gliales).

Figure 11.21. Tératome mature

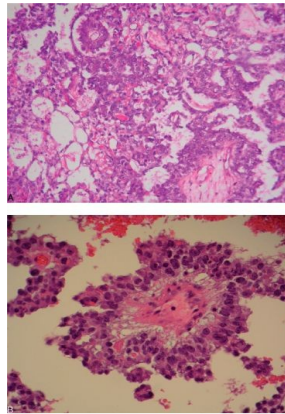


A et B. Aspect macroscopique (cheveux, sébum) de deux tératomes matures ovariens. C. Histologie : juxtaposition de tissus matures variés (tissu adipeux, pancréatique, cartilage, bronche...).

4. 3. 4 - Tumeur vitelline

Cette tumeur maligne présente la morphologie du sinus endodermique (ou sac vitellin) (figure 11.22). Elle sécrète d'ailleurs de l'alpha-fœto-protéine, qui peut être détectée dans le sérum (marqueur tumoral) et sur coupe histologique par immunohistochimie.

Figure 11.22. A. Aspect microscopique d'ensemble une tumeur vitelline B. Corps de Schiller Duval



(photographie du Pr Mojgan Devouassoux)

4. 3. 5 - Choriocarcinome

C'est une tumeur germinale avec différenciation trophoblastique.

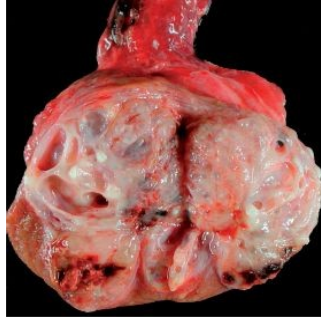
Macroscopie : tumeur solide très hémorragique.

Histologie : il reproduit la structure du placenta avec des cellules cytotrophoblastiques et syncytiotrophoblastiques sécrétant la bêta-HCG (détectée dans le sérum et sur coupe histologique).

4. 3. 6 - Tumeurs germinales complexes

Ces tumeurs sont hétérogènes macroscopiquement (figure 11.23). Elles représentent une situation assez fréquente (40 % des cas environ). La tumeur comporte un mélange de différents types histologiques et on parle alors de tumeur germinale mixte ou complexe (ex : association de tératome immature et de tumeur vitelline).

Figure 11.23. Tumeur germinale complexe du testicule : aspect macroscopique très hétérogène



5 - TUMEURS DE BLASTÈME

Ce sont des tumeurs constituées de cellules immatures semblables à celles dérivées de l'ébauche embryonnaire (blastème) d'un organe ou d'un tissu. Elles apparaissent le plus souvent dans l'enfance.

Elles sont d'évolution souvent très rapide. Le pronostic dépend de l'âge et du stade de la maladie cancéreuse (mauvais pronostic des métastases). Elles sont parfois capables de devenir « matures » spontanément ou surtout sous l'effet d'une chimiothérapie.

Histologiquement, ces tumeurs reproduisent l'aspect d'un blastème, et associent en général :

- des zones blastémateuses indifférenciées, faites de nappes de « petites cellules rondes et bleues » ;
- des zones blastémateuses différenciées : la différenciation varie selon le type de blastème : elle peut être épithéliale (tubes rénaux primitifs dans un néphroblastome), neuronale (dans un neuroblastome) ou mésenchymateuse (différenciation musculaire dans certains néphroblastomes ou médulloblastomes).

5.1 - Rétinoblastome

Cette tumeur peut être sporadique ou héréditaire. Dans ce dernier cas, elle est en rapport avec une mutation familiale d'un des allèles du gène Rb (retinoblastoma) et l'atteinte est souvent bilatérale. Il s'agit d'une tumeur « à petites cellules rondes et bleues » de type neuro-ectodermique qui se développe au niveau de la rétine. Le traitement est l'énucléation du globe oculaire, associée à la chimiothérapie ou la radiothérapie selon le bilan d'extension.

5.2 - Néphroblastome

Le néphroblastome est la deuxième tumeur solide la plus fréquente de l'enfant après les tumeurs neuroblastiques périphériques (voir ci-dessus). L'âge moyen de découverte est d'environ 3 ans, souvent devant un syndrome de masse intra-abdominale. La présentation clinique est en règle générale suffisamment caricaturale (âge, tumeur de siège rénal) pour permettre d'entreprendre le traitement chimiothérapique sans confirmation anatomopathologique du diagnostic. L'examen anatomopathologique réalisé sur la pièce de néphrectomie après chimiothérapie confirmera le diagnostic *a posteriori*. Les métastases les plus fréquemment observées sont pulmonaires, nécessitant un suivi prolongé.

5.3 - Tumeurs du blastème nerveux

(Voir ci-dessus)

6 - Les points essentiels

Hémopathies malignes

Les hémopathies malignes sont développées à partir des cellules des différentes lignées hématopoïétiques. Elles peuvent se présenter sur un mode leucémique (envahissement médullaire et sanguin) ou former une masse tumorale localisée (dénommée lymphome dans le cas d'une hémopathie lymphoïde).

Les hémopathies lymphoïdes sont des entités d'agressivité très variable, imposant un typage précis de la tumeur pour le pronostic et le choix du traitement.

L'étude immunohistochimique est pratiquement indispensable, parfois accompagnée de techniques complémentaires (biologie moléculaire, cytogénétique...). Pour une prise en charge optimale, les prélèvements tissulaires suspects de lymphome doivent donc être adressés à l'état frais au pathologiste. Les lymphomes peuvent être ganglionnaires ou extra-ganglionnaires. Leur classification est complexe, reposant sur la détermination de la lignée lymphocytaire (B dans plus de 80 % des cas), le stade de maturation des lymphocytes, la taille des cellules et parfois sur la détection d'anomalies génotypiques spécifiques. La maladie de Hodgkin (ou lymphome de Hodgkin) est une entité séparée des autres lymphomes (dits non-hodgkiniens) en raison de ses particularités cliniques et morphologiques (actuellement, le traitement permet souvent la guérison).

Tumeurs mélanocytaires

Les tumeurs bénignes mélanocytaires sont appelées nævus nævocellulaires. La lésion, habituellement de petite taille, est faite de « cellules næviques » situées dans l'épiderme et/ou le derme, contenant assez souvent du pigment mélanique.

Les tumeurs malignes mélanocytaires sont les mélanomes. Les facteurs de risque principaux sont le phototype cutané clair et l'exposition solaire. La tumeur est faite de mélanocytes présentant souvent des atypies cytonucléaires et des mitoses. L'évolution comporte souvent une phase initiale d'extension horizontale (intra-épidermique) puis une croissance verticale avec infiltration du derme. Ce degré d'infiltration dermique est le facteur pronostique principal, apprécié notamment par la mesure précise de l'épaisseur de la lésion (indice de Breslow). Les mélanomes sont des tumeurs agressives, qui s'accompagnent d'un risque important de métastases ganglionnaires et viscérales.

Tumeurs conjonctives

Les tumeurs bénignes conjonctives sont beaucoup plus fréquentes (de l'ordre de 100 : 1) que les tumeurs malignes. Elles sont habituellement de petite taille, superficielles. Elles sont constituées d'un tissu conjonctif très bien différencié, sans atypies cytonucléaires, comportant peu de mitoses, et leur nomenclature repose sur cette différenciation (ex : tumeur bénigne à différenciation adipeuse : lipome).

Les tumeurs malignes conjonctives sont appelées sarcomes. Elles sont très rares (environ 1 % des cancers). Le degré de différenciation de la tumeur est variable, parfois difficile à préciser (utilité des techniques complémentaires, notamment de l'immunohistochimie). Leur potentiel évolutif est très variable, avec des tumeurs d'évolution lente et à malignité longtemps locale et

des tumeurs d'évolution rapide avec des métastases précoces, principalement par voie hémotogène. L'examen anatomopathologique apporte des éléments importants pour l'évaluation du pronostic : taille tumorale, qualité de l'exérèse, grade histopronostique (repose sur : le degré de différenciation, l'activité mitotique, la proportion de tissu tumoral nécrosé).

Le potentiel évolutif de certaines tumeurs conjonctives est impossible à affirmer : ces tumeurs sont classées comme « tumeurs de potentiel de malignité incertain ». L'exemple le plus courant est celui des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

Tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique

Les tumeurs du système nerveux périphérique sont le plus souvent bénignes, faites de cellules de Schwann (schwannomes) ou de fibroblastes (neurofibrome).

Le neuroblastome du système nerveux périphérique est la tumeur solide pédiatrique maligne la plus fréquente. C'est une tumeur du blastème nerveux développée aux dépens de cellules provenant de la crête neurale et touchant notamment la surrenale ou les ganglions sympathiques. Il s'agit d'une tumeur agressive d'évolution rapide et parfois défavorable malgré la chimiothérapie et la chirurgie.

Les tumeurs du système nerveux central sont principalement représentées par les méningiomes (habituellement bénins) et les tumeurs gliales. Ces dernières ont un potentiel évolutif très vaste, allant de tumeurs bénignes ou d'évolution très lente (gliomes de bas grade) à des tumeurs hautement agressives (glioblastomes). Chez l'enfant, on peut observer des tumeurs de blastème : neuroblastome (cerveau) ; médulloblastome (cervelet).

Tumeurs germinales

Les tumeurs germinales siègent surtout dans les gonades mais peuvent aussi être localisées le long de l'axe médian du corps : base du crâne, médiastin, rétropéritoine et région sacro-coccygienne.

La seule tumeur germinale bénigne est le tératome mature, essentiellement observé dans l'ovaire où il est souvent appelé kyste dermoïde. Cette tumeur est formée de tissus matures de n'importe quel type (peau, tube digestif, os...).

Les tumeurs germinales malignes sont rares (1 % des cancers) et touchent principalement le testicule de l'adulte jeune. Elles sont souvent curables grâce aux thérapeutiques actuelles, même au stade métastatique. Elles sont très variées dans leur différenciation morphologique : environ 50 % sont des séminomes ; les autres variétés sont regroupées sous le nom de « tumeurs germinales malignes non séminomateuses » : carcinome embryonnaire, tératome immature, choriocarcinome et tumeur vitelline. Certaines d'entre elles ont la particularité de sécréter des marqueurs sériques utilisables pour le diagnostic et le suivi (alpha foeto-protéine, bêta-HCG).

Tumeurs de blastème

Ce sont des tumeurs malignes, constituées de cellules immatures semblables à celles d'une l'ébauche embryonnaire (blastème) d'un organe ou d'un tissu. Elles surviennent essentiellement chez l'enfant, dont elles constituent les tumeurs malignes solides les plus fréquentes. Il s'agit de tumeurs agressives, parmi lesquelles on peut citer : le neuroblastome (ganglions sympathiques et médullosurrenale), le néphroblastome (rein), le médulloblastome (cervelet), le rétinoblastome.

