

Tumeurs épithéliales

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2014

Table des matières

Introduction.....	3
1. Tumeurs à différenciation malpighienne.....	3
1.1. Tumeurs bénignes.....	4
1.1.1. Papillomes.....	4
1.1.2. Condylome.....	4
1.2. Carcinomes des revêtements malpighiens (peau et muqueuses).....	5
1.2.1. Carcinomes cutanés.....	6
1.2.2. Carcinomes épidermoïdes des muqueuses.....	7
2. Tumeurs à différenciation glandulaire.....	8
2.1. Tumeurs des organes creux.....	9
2.1.1. Aspects macroscopiques communs.....	10
2.1.2. Tumeurs colorectales.....	10
2.2. Tumeurs des parenchymes exocrines.....	12
2.2.1. Aspects macroscopiques communs.....	12
2.2.2. Tumeurs mammaires.....	13
3. Tumeurs urothéliales.....	15
4. Tumeurs à différenciation endocrine.....	16
4.1. Tumeurs endocrines bien différenciées.....	17
4.2. Tumeurs endocrines morphologiquement malignes.....	18
5. Carcinomes indifférenciés.....	18

Objectifs ENC

- Savoir classer les différents types de tumeurs épithéliales en fonction de leur différenciation.
- Décrire les critères diagnostiques des tumeurs malpighiennes bénignes et malignes. Connaître les principales caractéristiques cliniques et morphologiques des carcinomes cutanés (épidermoïde et basocellulaire) et des carcinomes épidermoïdes dans leurs localisations extra-cutanées.
- Connaître les critères diagnostiques macroscopiques et microscopiques des tumeurs épithéliales glandulaires bénignes et malignes. Identifier les aspects particuliers de ces tumeurs dans les organes pleins et les muqueuses (notamment l'exemple des tumeurs colorectales).
- Connaître les particularités diagnostiques et évolutives des tumeurs urothéliales et neuroendocrines.

Introduction

Les tumeurs épithéliales peuvent être bénignes ou malignes, alors dénommées *carcinomes*. Les carcinomes sont développés à partir des épithéliums des revêtements (épiderme et muqueuses) ou des organes pleins (parenchymes). Ces épithéliums peuvent être de trois types :

- malpighien (dont l'épiderme est un exemple) ;
- glandulaire ;
- urothélial (ou paramalpighien).

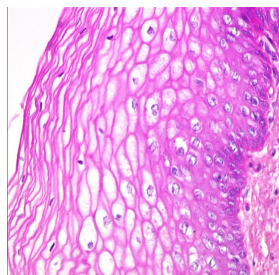
NB : nous traiterons à part le chapitre des tumeurs endocrines en raison des problèmes nosologiques qui leur sont propres.

1. Tumeurs à différenciation malpighienne

Les tumeurs malpighiennes, bénignes et malignes, se développent surtout à partir des épithéliums malpighiens (figure 10.1). Elles sont très fréquentes et elles peuvent siéger sur :

- les épithéliums malpighiens :
 - cutané : épiderme ;
 - muqueux : muqueuses malpighiennes du tube digestif (cavité buccale, pharynx, œsophage, canal anal), de l'appareil génital ;
- les muqueuses paramalpighiennes (urothéliales) : voies excrétrices du rein, vessie, urètre ;
- des épithéliums glandulaires : elles constituent alors des tumeurs métaplasiques (qui ressemblent histologiquement à un épithélium différent de leur épithélium d'origine) ; la forme la plus fréquente est celle qui survient dans les bronches (carcinome épidermoïde bronchique). Exceptionnellement, d'autres muqueuses glandulaires (voies biliaires, muqueuses digestives) ou parenchymes glandulaires pleins (isolément ou en association avec un carcinome glandulaire) peuvent être atteints.

Figure 10.1. Épithélium malpighien normal : épithélium pavimenteux pluristratifié, ici non kératinisé (HES x20)



1.1. Tumeurs bénignes

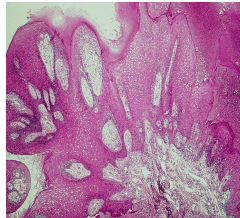
1.1.1. Papillomes

Le papillome est macroscopiquement une tumeur végétante, exophytique, souvent framboisée sur les muqueuses, en saillie sur le plan du revêtement malpighien qui lui donne naissance. Le papillome est une tumeur cutanée (p. ex. : verrue vulgaire) ou muqueuse. Il est fréquemment d'origine virale, lié à un virus du groupe HPV (Human Papilloma Virus) (figures 10.2, 10.3).

Figure 10.2. Papillome : aspect macroscopique



Figure 10.3. Papillome (aspect microscopique) : hyperplasie épithéliale, hyperacanthose, papillomatose, hyperkératose (HES x20)



Sur le plan histologique, trois critères sont requis pour le diagnostic :

1. **l'hyperpapillomatose** : les crêtes épidermiques (ou épithéliales) sont allongées, la couche basale de l'épithélium est très sinueuse ;
2. **l'hyperacanthose** : l'épithélium malpighien est épaissi au niveau du corps muqueux de Malpighi (couche des cellules épineuses) ;
3. **l'hyperkératose** : la couche de kératine est épaissie (dans l'épiderme). On dira hyperkératose orthokératosique en cas de squames anucléées (orthokératose) et parakératosique si les squames ont conservé des noyaux pycnotiques (parakératose).

Il s'agit d'une tumeur bénigne : l'architecture générale de l'épithélium est préservée, l'intégrité de la membrane basale est partout respectée, il n'y a pas d'atypies cytonucléaires franches, mais les mitoses sont plus nombreuses que normalement. La différenciation malpighienne et la maturation kératosique restent normales ou voisines de la normale dans toute l'épaisseur de la prolifération épithéliale.

1.1.2. Condylome

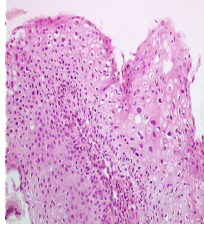
Il siège sur les muqueuses malpighiennes et est également lié au virus HPV. Le mode de transmission est ici essentiellement sexuel. Il se développe principalement au niveau de l'exocol utérin, du vagin, de la vulve, de la zone ano-rectale et du pénis, plus rarement au niveau pharyngo-laryngé (mode de contamination possible chez le nouveau né lors du passage de la filière génitale).

Macroscopiquement, les condylomes peuvent être acuminés (en chou-fleur ou en crête de coq), ou plans.

Microscopiquement : à la prolifération épithéliale malpighienne plus ou moins intense, peut s'associer une augmentation de volume du tissu conjonctif sous-jacent (qui peut être plus importante que la prolifération épithéliale) et des aspects cytopathogènes en rapport avec l'infection virale (figure 10.4).

Les papillomes et les condylomes sont parfois multiples : papillomatose (laryngée, fosses nasales), condylomatose (génitale).

Figure 10.4. Condylome (aspect microscopique) : hyperkératose, papillomatose, aspects cytopathogènes d'une infection HPV : halos clairs périnucléaires, cellules multi nucléées



Évolution

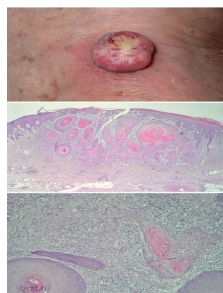
La plupart de ces tumeurs sont bénignes et ne récidivent pas après exérèse. Certaines cependant constituent des *états précancéreux* et peuvent évoluer vers un carcinome épidermoïde (avec une phase de carcinome *in situ* préalable) : c'est en particulier le cas des condylomes plans génitaux, qui sont à l'origine de la presque totalité des cancers du col utérin, et beaucoup plus rarement de certaines papillomatoses des voies aériennes supérieures.

1.2. Carcinomes des revêtements malpighiens (peau et muqueuses)

Hormis le carcinome basocellulaire qui n'est observé qu'au niveau cutané, tous les autres sont des carcinomes épidermoïdes, qui partagent les mêmes critères diagnostiques histopathologiques :

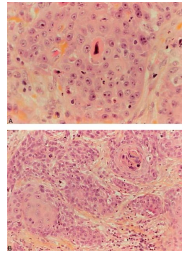
- la présence de signes architecturaux et cytologiques classiques de malignité ;
- une différenciation malpighienne variable :
 - **carcinomes épidermoïdes bien ou moyennement différenciés** : la différenciation épidermoïde est aisément reconnue (figure 10.5) :
 - l'architecture générale des massifs carcinomateux rappelle celle d'un épithélium malpighien : à la périphérie des lobules tumoraux, les cellules ressemblent à des cellules basales tandis que vers le centre des lobules, elles ressemblent à des cellules du corps muqueux de Malpighi, avec un large cytoplasme polygonal acidophile.
 - des ponts d'union sont présents entre les cellules, réunies entre elles par des tono-filaments (desmosomes) ; ces ponts d'union forment histologiquement des sortes d'épines autour des cellules, qui ont donné l'ancienne dénomination de carcinome spino-cellulaire (terme parfois encore employé pour les carcinomes épidermoïdes cutanés) ;
 - en outre, certaines cellules tumorales peuvent synthétiser de la kératine (maturation cornée) : le carcinome épidermoïde est alors appelé « mature » ou « kératinisant » ; histologiquement, cette kératinisation intéresse soit des cellules isolées soit des cellules regroupées en amas appelés « globes cornés » ; le cytoplasme devient très acidophile et le noyau pycnotique (figure 10.6A-B) ;
 - **carcinomes épidermoïdes peu différenciés** : les cellules gardent une forme polygonale évocatrice de la lignée malpighienne, une organisation rappelant un peu un épithélium malpighien, sans maturation cornée.

Figure 10.5. Carcinome épidermoïde



En haut : Aspect macroscopique. Milieu : Faible grandissement microscopique. Tumeur cutanée formant des massifs épithéliaux cohésifs infiltrant profondément le derme. Dès ce grandissement, la différenciation malpighienne est évidente, avec une maturation vers le centre des massifs avec élaboration de kératine, mieux visible au fort grandissement (en bas).

Figure 10.6. La kératinisation au sein d'un carcinome épidermoïde peut se produire



Certains carcinomes épidermoïdes sont de type métaplasique : ils sont d'un type histologique différent de celui de l'épithélium au niveau duquel ils ont pris naissance.

Le plus fréquent est le carcinome bronchique, qui est habituellement épidermoïde, alors que la muqueuse bronchique normale est glandulaire.

1.2.1. Carcinomes cutanés

Il s'agit de tumeurs très fréquentes. Elles sont de diagnostic précoce (lésions visibles, prélèvements faciles). On distingue deux grands types très différents sur le plan clinique et histologique :

1. les carcinomes épidermoïdes (anciennement dénommés carcinomes spino-cellulaires) ;
2. les carcinomes basocellulaires, qui sont limités à la peau.

Le facteur de risque principal est l'exposition prolongée au soleil. Ces carcinomes touchent surtout les adultes de race blanche, principalement dans les *régions découvertes*, exposées au soleil (visage, oreilles, nuque, dos des mains). Le carcinome basocellulaire touche des personnes souvent plus âgées que le carcinome spinocellulaire, avec une localisation préférentielle sur le visage.

Plusieurs lésions précancéreuses sont connues : kératose solaire (ou sénile), radiodermite, cicatrice de brûlure, ulcères cutanés chroniques (les trois derniers pour le carcinome épidermoïde uniquement).

Une condition génétique, le *xeroderma pigmentosum* favorise l'apparition précoce de multiples tumeurs cutanées.

Carcinomes épidermoïdes cutanés

Macroscopie : la tumeur est le plus souvent *ulcéro-végétante*, plus ou moins infiltrante (figure 10.7A-B).

Histopathologie : le carcinome épidermoïde (ou malpighien) peut être plus ou moins bien différencié : la tumeur reproduit plus ou moins parfaitement la structure d'un épithélium malpighien kératinisé (voir ci-dessus).

Évolution : l'extension tumorale est surtout locale. Les métastases ganglionnaires sont tardives et les métastases viscérales sont exceptionnelles.

Carcinomes basocellulaires

Macroscopie : la tumeur est souvent ulcérée, entourée de petites surélévations (perles). Plus rarement, elle est de forme plane, « cicatricielle ».

Histopathologie : les cellules *ressemblent aux cellules basales de l'épiderme* (d'où la dénomination de la tumeur) et sont rangées en lobules. Classiquement, il n'y a pas de différenciation épidermoïde, ni de maturation cornée (figure 10.8).

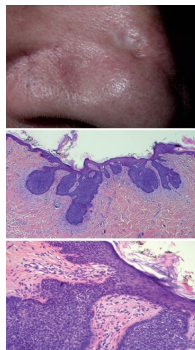
Évolution : elle est purement locale et lente. Le carcinome basocellulaire ne donne *jamais de métastases* (tumeur à « malignité locale »). En revanche, il peut avoir une extension locale très importante (envahissement parfois profond, pouvant atteindre les structures osseuses sous-jacentes) et donner des ulcérations étendues (porte d'entrée de germes) ou quelquefois des hémorragies. Guérison si l'exérèse est complète, sinon récurrence locale.

Figure 10.7 A-B : Macroscopie des carcinomes épidermoïdes cutanés



A. Tumeur bourgeonnante et kératosique de l'oreille. B. Tumeur ulcérée de l'avant bras, très évoluée (noter la présence d'un bourrelet tumoral périphérique entourant l'ulcération).

Figure 10.8. Carcinome basocellulaire de l'aile du nez (en haut). L'histologie (centre et en bas), à deux grossissements différents, révèle des amas de cellules de petite taille (de type basal) appendus à l'épiderme et entourés d'un stroma fibreux.



1.2.2. Carcinomes épidermoïdes des muqueuses

L'aspect histopathologique est identique à celui des carcinomes épidermoïdes cutanés, avec des degrés de différenciation et de maturation variables.

Les facteurs de risque et l'aspect macroscopique varient selon les organes touchés.

Voies aéro-digestives supérieures (pharynx, larynx, cavité buccale)

Facteurs de risque : tabac, alcool et surtout association des deux, mauvais état bucco-dentaire, existence de lésions précancéreuses (leucoplasie, dysplasie).

Macroscopie : tumeurs végétantes et infiltrantes, fréquemment associées à de la dysplasie, souvent plurifocales.

Évolution : métastases ganglionnaire puis viscérales. Association possible à un carcinome épidermoïde bronchique (à rechercher systématiquement).

Bronches

Il s'agit d'un carcinome métaplasique : il survient sur un épithélium de type glandulaire (pseudostratifié cilié) ayant subi une métaplasie malpighienne, le plus souvent sous l'effet du tabagisme.

Facteur de risque majeur : tabac.

Macroscopie : aspect surtout végétant dans les grosses bronches, avec destruction du parenchyme pulmonaire et nécrose de certains territoires tumoraux (figures 10.9 et 10.10A-B). Parfois la nécrose est telle qu'il peut y avoir un aspect excavé, cavitaire (diagnostic différentiel avec la tuberculose ou avec un abcès).

Évolution : le carcinome épidermoïde bronchique est souvent découvert à un stade avancé, d'emblée inopérable. Les métastases siègent dans les ganglions lymphatiques, le foie, les os, la glande surrénale, le cerveau, le reste du parenchyme pulmonaire. Le pronostic est en général mauvais.

Col utérin

Facteurs de risque : infection à HPV et condylome (facteur de risque principal), tabac.

Macroscopie : la tumeur est souvent ulcéro-infiltrante et végétante, avec parfois un aspect hypertrophique du col utérin.

Évolution : métastases ganglionnaires, métastases à distance. Le pronostic dépend principalement de la précocité du diagnostic, d'où l'intérêt du dépistage par le frottis cervico-vaginal et de la vaccination.

Œsophage

Facteur de risque : alcool.

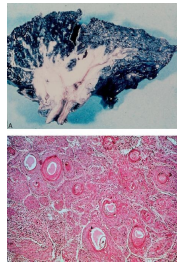
Macroscopie : tumeur souvent ulcéro-infiltrante et nécrotique, rarement bourgeonnante.

Évolution : métastases ganglionnaires, extension locale. Ce carcinome, souvent découvert à un stade avancé, est de mauvais pronostic.

Figure 10.9. Tumeur bronchique proximale réalisant une obstruction bronchique complète ; flèche bleue : bifurcation bronchique ; flèche rouge : envahissement par contiguïté d'un ganglion anthracosique.



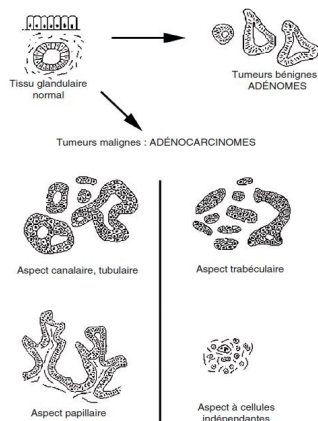
Figure 10.10. Carcinome épidermoïde bronchopulmonaire. A. Macroscopie. B. Microscopie



2. Tumeurs à différenciation glandulaire

Ce sont des tumeurs fréquentes. Elles intéressent les organes creux, les parenchymes glandulaires exocrines et endocrines (ces dernières seront traitées dans le chapitre 4). Leurs aspects macroscopiques et histologiques varient selon le type d'organe qu'elles touchent. Elles sont bénignes ou malignes (figure 10.11).

Figure 10.11. Schéma de la différenciation des tumeurs glandulaires bénignes (adénomes) et malignes (adénocarcinomes)



Les tumeurs bénignes à différenciation glandulaire ou adénomes ont en commun d'être constituées, en général, de formations très différenciées, proches du tissu normal.

Les tumeurs malignes à différenciation glandulaire ou adénocarcinomes ont un degré de différenciation variable (comme pour les carcinomes épidermoïdes). On ne parle pas de maturation pour les adénocarcinomes (ne s'applique qu'à la formation de kératine).

Un adénocarcinome peut être : bien ou moyennement différencié, peu différencié ou encore métaplasique.

Bien ou moyennement différencié : quand la prolifération rappelle le tissu d'origine : architecture glandulaire persistante bien que pathologique, aspect sécrétoire.

Peu différencié : quand les caractères glandulaires sont moins nets ou absents à l'examen histologique standard. Dans ce cas, des caractères de différenciation peuvent être mis en évidence par des colorations histochimiques (présence de mucus) (figure 10.12), et des techniques immunohistochimiques.

Exemples

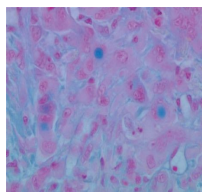
Expression de l'antigène prostatique spécifique (PSA) dans les cancers de la prostate, de TTF-1 (*Thyroid Transcription Factor-1*) pour un cancer du poumon ; profil d'expression particulier des cytokératines pour les tumeurs digestives, ovariennes...

Autrefois, la microscopie électronique apportait beaucoup d'informations sur la différenciation des tumeurs. Elle est aujourd'hui supplantée dans cette indication par l'immunohistochimie.

Métaplasique : quand la prolifération présente des caractères de différenciation habituellement rencontrés dans des tumeurs d'autre origine : adénocarcinome lieberkühnien (c'est-à-dire de type colique) développé dans l'estomac, adénocarcinome de l'œsophage (sur endobrachyœsophage).

Nous prendrons dans les différentes catégories d'adénocarcinomes, des exemples particuliers, afin d'illustrer des cadres pathologiques différents.

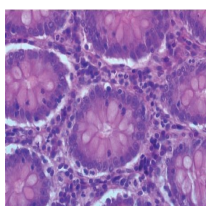
Figure 10.12. Adénocarcinome peu différencié mucosécrétant : la coloration par le bleu Alcian met en évidence des vacuoles de mucus intra-cellulaires



2.1. Tumeurs des organes creux

Ce sont les tumeurs des muqueuses digestives (estomac, colon et rectum (figure 10.13), beaucoup plus rarement grêle), des muqueuses utérines (endomètre, plus rarement endocol), des voies biliaires et pancréatiques, des bronches...

Figure 10.13. Glandes coliques normales



2.1.1. Aspects macroscopiques communs

Les tumeurs bénignes (adénomes) font saillie dans la lumière de l'organe creux et prennent l'aspect d'un polype, soit attaché à la muqueuse par un axe conjonctif (= polype *pédiculé*, figure 10.14), soit implanté directement sur la muqueuse (= polype *sessile*). Leur taille est variable : quelques millimètres à plusieurs centimètres.

Figure 10.14. Polype pédiculé du colon : aspect macroscopique



Les tumeurs malignes (adénocarcinomes) prennent trois aspects principaux, bourgeonnant, ulcéré et infiltrant, souvent associés :

1. la forme débutante est souvent purement bourgeonnante ;
2. les tumeurs plus volumineuses associent une ulcération centrale, une zone bourgeonnante périphérique, une infiltration pariétale sous-jacente (figure 10.15);
3. certaines tumeurs sont purement infiltrantes, comme la linite gastrique.

D'autres ont, en coupe, une consistance gélatineuse, rappelant la colle, due à une abondante sécrétion de mucus. On les appelle carcinome colloïde muqueux ou carcinome mucineux.

Figure 10.15. Adénocarcinome du bas oesophage



2.1.2. Tumeurs colorectales

Facteurs de risque : alimentation riche en graisses animales et pauvre en fibres, maladie inflammatoire chronique du tube digestif, prédisposition génétique (syndrome de Lynch, polypose adénomateuse rectocolique familiale...)

Adénomes colorectaux

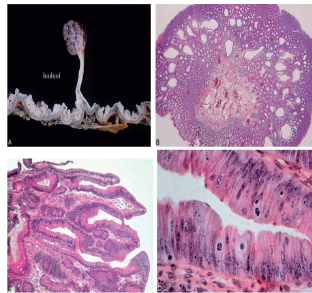
La prolifération cellulaire adénomateuse reste strictement intra-muqueuse et est toujours limitée par une membrane basale. Les cellules épithéliales qui forment ces adénomes présentent des anomalies morphologiques qui traduisent des anomalies de leur génome : anomalies dysplasiques (voir chapitre 9 « histoire naturelle des cancers »). Par rapport à des cellules intestinales normales, elles ont des cytoplasmes plus basophiles, sécrètent moins de mucus, ont des noyaux plus gros à chromatine plus dense et qui peuvent se chevaucher, et les mitoses sont plus nombreuses.

Il existe trois variétés histologiques d'adénomes colorectaux, définies selon l'architecture générale de la tumeur :

1. adénomes tubuleux : s'observent le plus souvent sur le rectosigmoïde avec une fréquence maximale entre 50 et 60 ans ; ils réalisent un *polype* – formation en saillie sur la muqueuse, arrondie ou polylobée, pédiculée (figure 10.16A-B) ou sessile (figure 10.16C) ; ils sont constitués de glandes coliques (*glandes de Lieberkühn*) (figure 10.16D) ;
2. adénomes vilieux (plus rares) : ils forment des masses sessiles ou polypoïdes, molles, recouvertes de mucus, et constituées de fines digitations ; les récurrences après exérèse sont fréquentes ;
3. *adénomes tubulo-vilieux* : associent les deux aspects précédents.

Dans tous les adénomes colorectaux, quelle que soit leur structure, il existe des modifications cellulaires et architecturales qui permettent de les classer comme des lésions précancéreuses (lésions dysplasiques).

Figure 10.16. A. Aspect macroscopique d'un polype adénomateux du colon. B. Adénome tubuleux aspect macroscopique. C. Adénome vilieux aspect microscopique. D. Dysplasie dans un adénome : aspect dédifférencié (perte de la polarisation cellulaire, anisocaryose, basophilie)



Adénocarcinomes colorectaux

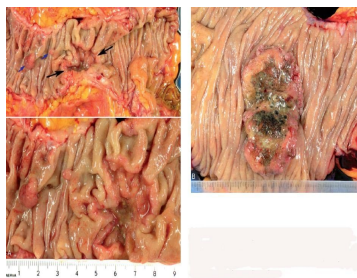
L'adénocarcinome du colon et du rectum est un cancer très fréquent (la seconde cause de décès par cancer), observé à un âge moyen de 60 à 65 ans. Il siège le plus souvent (66 %) sur le rectosigmoïde, plus rarement sur le colon gauche, le *caecum* ou le colon transverse. Il se traduit cliniquement par des troubles du transit et des hémorragies.

Macroscopie : la tumeur est le plus souvent ulcérée à sa partie centrale, avec un bourgeonnement plus ou moins marqué en périphérie et une infiltration pariétale qui s'étend vers la séreuse, plus rarement végétante (*caecum*). Elle peut être circonférentielle, sténosante (figure 10.17A-B).

Microscopie : en règle générale, l'adénocarcinome colorectal réalise une prolifération tumorale bien ou moyennement différenciée, de structure glandulaire rappelant la muqueuse colique et est dénommé adénocarcinome *lieberkühnien* (figure 10.18A). Dans certains cas, il existe une mucosecrétion très abondante, dissociant les formations carcinomateuses et le stroma : la tumeur prend alors le nom de carcinome colloïde muqueux (figure 10.18B) (ou carcinome mucineux). Plus rarement, la tumeur est peu différenciée, formée de cellules tumorales mucosecrétantes isolées les unes des autres : cellules en « bague à chaton » (figure 10.18C-D).

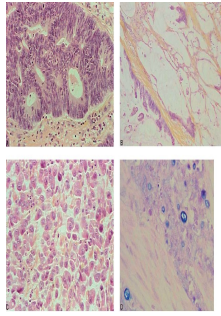
Évolution : l'extension tumorale est centrifuge, traversant progressivement les différentes tuniques pariétales du colon vers la séreuse, avec souvent une invasion lymphatique. Les métastases les plus fréquentes sont ganglionnaires et hépatiques. Le stade TNM est basé sur le degré d'envahissement de la paroi colique et l'atteinte métastatique.

Figure 10.17. Aspects macroscopiques des adénocarcinomes coliques



- A. Tumeur du *caecum* (flèches noires), associée à deux polypes de la muqueuse (flèches bleues). En bas, à un plus fort grossissement, la tumeur est ulcérante et infiltrante. B. Tumeur du colon descendant avec un aspect bourgeonnant, mais sans obstruction.

Figure 10.18. Aspects microscopiques des adénocarcinomes du colon



A. Adénocarcinome lieberkühnien moyennement différencié : massif tumoral d'aspect polyadénoïde. B. Adénocarcinome mucineux. C. Adénocarcinome peu différencié, à cellules indépendantes en « bague à chaton » ; les cellules indépendantes contiennent des vacuoles de mucus visibles sur la coloration par le bleu Alcian (D).

Relations adénome - cancer

Dans le côlon, il existe une véritable filiation entre tumeur bénigne (adénome) et tumeur maligne (adénocarcinome). Dix à quinze pour cent des adénomes sont susceptibles de cancérisation et l'on considère que la grande majorité des adénocarcinomes coliques dérive d'un polype adénomateux. Plus le polype est gros, plus il y a de risque qu'il soit cancérisé, mais c'est seulement l'étude microscopique qui déterminera si un polype est un adénome ou si l'adénome s'est transformé en cancer.

NB : l'évolution des adénomes vers la malignité est donc fréquente dans la muqueuse colique, mais ce n'est pas une règle générale applicable à toutes les tumeurs bénignes, glandulaires ou non.

(Voir aussi chapitre 9, *Histoire naturelle des cancers*)

La polypose adénomateuse colique familiale est une adénomatosose caractérisée par le développement progressif de très nombreux adénomes rectocoliques, avec une évolution inéluctable vers l'apparition d'un ou plusieurs adénocarcinomes coliques. Elle est en rapport avec une mutation du gène APC.

2.2. Tumeurs des parenchymes exocrines

Ce sont des tumeurs développées dans des organes pleins : seins, glandes annexes du tube digestif (foie, pancréas, glandes salivaires), ovaires, prostate, reins...

À noter que le foie, le pancréas, les ovaires sont également le siège de tumeurs développées aux dépens de leur contingent glandulaire endocrine (traitées plus loin).

2.2.1. Aspects macroscopiques communs

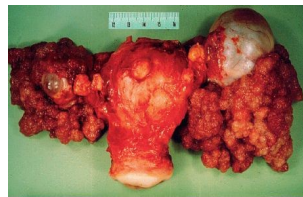
Les adénomes (tumeurs bénignes) des parenchymes glandulaires forment une masse (nodule) unique, régulièrement arrondie, encapsulée. Cette masse est généralement homogène, de même consistance et de même coloration que le tissu normal voisin qu'elle repousse et déforme (figure 10.19A). Ils peuvent être kystiques (cystadénome) (figure 10.19B et C).

Les adénocarcinomes (tumeurs malignes) sont uniques ou multiples, de forme irrégulière, mal limités, envoyant des prolongements dans le tissu sain (forme étoilée), de consistance souvent dure. Ils peuvent être nodulaires, unique ou multiples, fréquemment remaniés par des phénomènes nécrotiques (pouvant réaliser des pseudo-kystes) et hémorragiques leur conférant un aspect hétérogène à la coupe. La consistance est généralement ferme, sauf en cas de nécrose. Une forme particulière par sa dureté et son caractère rétractile, dus à l'existence d'un stroma fibreux abondant, est dénommée squirrhe. Ils peuvent aussi être kystiques (cystadénocarcinome), principalement au niveau de l'ovaire, mais comportent souvent des zones végétantes en plus des secteurs kystiques (figure 10.20).

Figure 10.19. A. Adénome thyroïdien : nodule charnu, homogène, encapsulé, cerné par le tissu thyroïdien normal qui est refoulé en périphérie. B et C. Cystadénome ovarien : tumeur entièrement kystique, avant (b) et après (c) ouverture



Figure 10.20. Cystadénocarcinome ovarien bilatéral



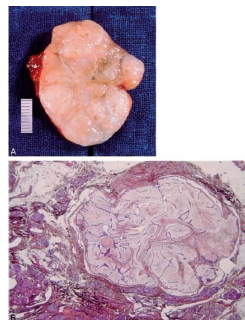
2.2.2. Tumeurs mammaires

Tumeurs bénignes : adénofibromes

Au niveau de la glande mammaire, la prolifération adénomateuse est associée à un développement du tissu conjonctif réalisant une tumeur à double composante glandulaire et conjonctive. On retrouve également cela dans la glande prostatique.

- Présentation clinique : les adénofibromes surviennent chez la femme jeune. Il s'agit de tumeurs arrondies, fermes et mobiles.
- Macroscopiquement, ils forment un nodule rond, dur, encapsulé (figure 10.21A).
- Microscopiquement, c'est une prolifération des galactophores : canaux à double assise cellulaire cylindrique interne et myoépithéliale externe. Les canaux sont refoulés en fentes étirées par la prolifération du tissu conjonctif (figure 10.21B).
- Pronostic : l'adénofibrome ne récidive pas si l'exérèse a été complète.

Figure 10.21. Fibroadénome



A. Aspect macroscopique : nodule rond, encapsulé. B. Aspect microscopique : canaux mammaires étirés par le stroma conjonctif mammaire hyperplasique.

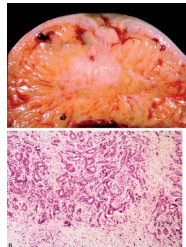
Tumeurs malignes : carcinomes

Une femme sur 10 sera atteinte d'un cancer du sein pendant sa vie.

- **Facteurs de risque :**

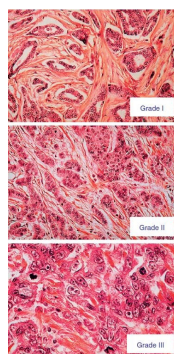
- le sexe féminin, avec une augmentation du risque avec l'âge ;
 - une importante exposition aux estrogènes (intervalle long entre la puberté et la ménopause) ;
 - âge élevé à la première grossesse ;
 - obésité, régime riche en graisses ;
 - histoire familiale de cancer de sein ;
 - altération des gènes de prédisposition au cancer du sein : BRCA1 et BRCA2 ;
 - facteur géographique ;
 - présence, dans les biopsies antérieures, d'une hyperplasie canalaire atypique ou d'autres pathologies de type prolifératif.
NB : il n'y a pas de filiation directe entre adénofibrome et cancer du sein. Les lésions précancéreuses du sein sont des lésions épithéliales de type hyperplasique et dysplasique.
- Présentation clinique : les adénocarcinomes du sein surviennent avec un maximum de fréquence chez la femme après 50 ans, mais parfois avant 35 ans. La localisation la plus fréquente est le quadrant supéro-externe du sein, puis la région rétro-mamelonnaire. La tumeur est soit de découverte clinique : masse palpable de la glande mammaire, dure, parfois fixée ; ou plus souvent depuis la généralisation du dépistage, de découverte mammographique (radiographie de la glande mammaire), devant un foyer de microcalcifications.
 - Macroscopiquement, il s'agit le plus souvent d'un nodule tumoral stellaire, éventuellement adhérent, avec rétraction du mamelon quand il est proche (figure 10.22A).
 - Microscopiquement, la prolifération adénocarcinomateuse est plus ou moins bien différenciée (figure 10.22B). Il faudra rechercher la présence d'emboles vasculaires sanguins ou lymphatiques. La prolifération carcinomateuse peut rester limitée aux canaux : on parle alors de carcinome *in situ*.
 - Pronostic : le pathologiste intervient en évaluant le *grade histopronostique* de Scarff, Bloom et Richardson (SBR), qui prend en compte le degré de différenciation glandulaire, l'importance des anomalies cytonucléaires et le nombre de mitoses (figure 10.23). Il évalue également le *stade d'extension* (TNM : taille de la tumeur, nombre et siège des adénopathies métastatiques, métastases à distance).
 - Évolution. L'extension tumorale se fait :
 - localement par invasion des structures voisines (peau, mamelon, muscle pectoral) et par dissémination ganglionnaire axillaire, fréquente et conditionnant le pronostic ;
 - à distance par diffusion métastatique au poumon, à la plèvre, à l'os.

Figure 10.22. Adénocarcinome mammaire



A. Aspect macroscopique : tumeur stellaire aspect de rétraction cutanée. B. Aspect microscopique : glandes mammaires tumorales irrégulières.

Figure 10.23. Grade de Scarff Bloom et Richardson (SBR)



Voir aussi ci-dessous "En savoir plus 10.1 – Cas particulier des tumeurs kystiques de l'ovaire".

En savoir plus 10.1 Tumeurs kystiques ovariennes

Dans l'ovaire, certaines tumeurs kystiques sont des cystadénomes tout à fait bénins, avec un revêtement interne fait de cellules épithéliales ressemblant à des cellules séreuses ou mucineuses normales.

D'autres tumeurs kystiques ovariennes peuvent présenter une prolifération épithéliale plus intense : celle-ci forme en bordure de la cavité kystique des zones plus épaisses et végétantes (souvent détectables par l'échographie), et présentent microscopiquement des anomalies cytologiques plus marquées : ces tumeurs sont appelées *borderline* : le terme anglais *borderline* signifie « tumeurs à la limite de la malignité » ou « à malignité atténuée ». Leur pronostic est intermédiaire entre l'excellent pronostic des cystadénomes bénins (curables par l'exérèse chirurgicale simple) et le pronostic péjoratif des carcinomes de l'ovaire.

3. Tumeurs urothéliales

Ce sont les tumeurs qui se développent à partir des épithéliums transitionnels (ou urothéliums), revêtant les voies excréto-urinaires : bassinets, uretères et surtout la vessie.

- Fréquence : six nouveaux cas par an de tumeurs urothéliales de vessie en France pour 100.000 habitants, survenant de préférence chez l'homme après 40 ans.
- Facteurs de risque : le tabac, l'exposition professionnelle à certains colorants (aniline).
- Présentation clinique : l'hématurie et les troubles mictionnels (pollakiurie, brûlures mictionnelles) sont les signes révélateurs les plus fréquents.
- Caractéristiques anatomopathologiques et évolutives.

Les tumeurs urothéliales ont la particularité de former macroscopiquement dans 75 % des cas des tumeurs en saillie sur la muqueuse, avec un aspect papillaire.

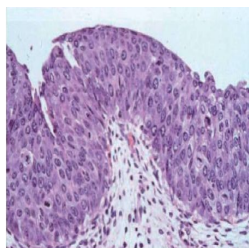
Les tumeurs urothéliales papillaires constituent un groupe de tumeurs très particulier car elles forment une véritable maladie de l'urothélium, souvent multicentrique (papillomatose) avec la capacité de récidiver au même endroit ou ailleurs dans la vessie ou dans la voie excrétrice haute. Le potentiel d'agressivité de ces tumeurs est déterminé par leur *grade* cytologique (ou degré de différenciation) et leur niveau d'infiltration dans la paroi (*stade*). Ceci permet de classer ces tumeurs papillaires en : tumeur papillaire de faible potentiel de malignité, carcinome de bas grade et carcinome de haut grade.

Au cours des récurrences les tumeurs papillaires peuvent s'aggraver et devenir infiltrantes dans la paroi. Tant qu'une tumeur n'infiltré pas le muscle vésical on se contente de la réséquer. Lorsqu'elle infiltré le muscle il faut enlever la vessie (cystectomie).

Chez 15 % des patients la tumeur est infiltrante d'emblée (carcinome infiltrant), pouvant donner des métastases. Ces carcinomes infiltrants d'emblée proviennent de lésions planes de carcinome *in situ* (CIS) (figure 10.24).

C'est dire l'importance d'exercer une surveillance chez les patients ayant une tumeur de vessie : surveillance radiologique échographique, cytologique. Il faut insister sur la valeur de la cytologie urinaire pour dépister le CIS.

Figure 10.24. Aspect de carcinome urothélial *in situ*



4. Tumeurs à différenciation endocrine

Elles sont développées soit à partir de glandes endocrines individualisées, soit à partir du système endocrinien diffus.

Glandes endocrines individualisées : hypophyse, thyroïde, parathyroïdes, surrénales, etc.

Comme dans les autres parenchymes glandulaires, elles comportent des tumeurs bénignes (**adénomes**) et des tumeurs malignes (**adénocarcinomes**). Certains adénomes peuvent être *non fonctionnels* (exemple, adénome thyroïdien ne sécrétant pas (ou peu) d'hormones thyroïdiennes, ne captant pas l'iode (nodule « froid » à la scintigraphie), mais d'autres peuvent être *hyperfonctionnels* et être révélés par des troubles endocriniens (exemple : hypercalcémie par hypersécrétion de parathormone dans un adénome parathyroïdien, hyperthyroïdie due à un adénome thyroïdien hyperfonctionnel (nodule « chaud » à la scintigraphie)).

Les tumeurs endocrines peuvent avoir des sécrétions hormonales ectopiques (calcitonine, ACTH, sérotonine, MSH...), non présentes à l'état normal dans l'organe considéré et à l'origine de manifestations cliniques (syndromes paranéoplasiques). Le syndrome de Schwartz-Bartter, souvent associé au carcinome bronchique à petites cellules, est lié à la sécrétion d'hormone antidiurétique par la tumeur. Des tumeurs non endocrines sont aussi capables de produire des hormones : ainsi, certains carcinomes (carcinome épidermoïde bronchique par exemple) produisent fréquemment une substance proche de la parathormone, responsable d'une hypercalcémie (syndrome d'hypercalcémie humorale maligne).

Système endocrinien diffus : essentiellement dans le tube digestif et les bronches, parfois dans le pancréas (et beaucoup plus rarement dans le thymus, les voies biliaires, la thyroïde (à partir des cellules à calcitonine), les ovaires, le col utérin et la peau.

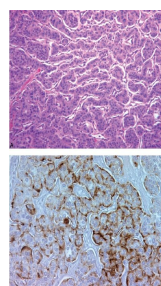
Les cellules appartenant au système endocrinien diffus partagent, outre leur disposition particulière dans les organes (cellules isolées ou en petits nids) des caractéristiques fonctionnelles communes telles que la sécrétion d'hormones peptidiques par l'intermédiaire de grains (neuro) sécrétoires cytoplasmiques et l'expression de protéines également identifiées dans le système nerveux (synaptophysine, N-CAM (*Neural-cell adhesion molecule*)). Pour cette raison, elles sont souvent désignées sous le terme de cellules neuro-endocrines.

Ces caractéristiques communes sont largement utilisées pour le diagnostic anatomopathologique des tumeurs neuro-endocrines, dont elles constituent des marqueurs de différenciation :

- les grains neurosécrétoires peuvent être mis en évidence par des colorations spéciales utilisant des sels d'argent (coloration de Griménius) ou par immunohistochimie, grâce à des anticorps anti-chromogranine (figure 10.25) ;
- en immunohistochimie, des anticorps dirigés contre la synaptophysine ou contre N-CAM sont également utilisés, de même que la recherche de produits de sécrétions spécifiques : gastrine, insuline...
- comme dans d'autres indications diagnostiques en pathologie tumorale, la microscopie électronique, qui permettait de mettre en évidence les grains neuro-sécrétoires (grains denses intra-cytoplasmiques entourés d'un halo clair) est tombée en désuétude, supplantée par les techniques immunohistochimiques plus simples à mettre en œuvre.

NB : Les tumeurs endocrines peuvent parfois être multiples, dans un même tissu ou dans plusieurs organes dans le cadre d'un syndrome des *néoplasies endocriniennes multiples* (NEM), génétiquement déterminé, dont il existe plusieurs variétés.

Figure 10.25. Tumeur neuroendocrine



A. HES. B. Immunohistochimie avec un anticorps anti-chromogranine.

4.1. Tumeurs endocrines bien différenciées

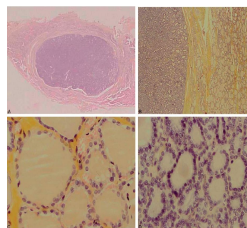
Ce sont les plus fréquentes.

Aspect macroscopique : masse arrondie, unique ou multiple, encapsulée, de coloration souvent jaune ou beige.

Aspect microscopique : la tumeur est constituées de vésicules (thyroïde) (figure 10.26) ou de travées séparées les unes des autres par un riche réseau capillaire (architecture carcinoïde – figure 10.25). La classification des tumeurs neuro-endocrines est complexe, en partie variable selon les organes. Les cellules sont le plus souvent régulières, et les éventuelles anomalies cytonucléaires n'ont souvent aucune signification. Il existe assez souvent une différenciation fonctionnelle : la tumeur peut sécréter des hormones normales, responsables d'un syndrome endocrinien clinique caractéristique. Voir aussi ci-dessous "En savoir plus 10.2 – Carcinoïdes".

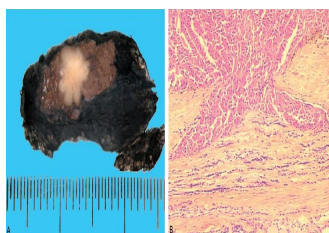
Pronostic : dans les tumeurs endocrines bien différenciées, la distinction entre tumeur bénigne et tumeur maligne est souvent difficile, voire impossible sur les seuls aspects morphologiques de la prolifération tumorale. Seule l'existence de signes d'invasion du tissu adjacent (franchissement de la capsule de la tumeur pour les carcinomes vésiculaires de la thyroïde) (figure 10.27), la présence d'embolies néoplasiques, d'envahissements péri-nerveux ou de métastases permettent d'affirmer la malignité.

Figure 10.26. Adénome thyroïdien



A. Coupe montée : la tumeur est très bien délimitée par rapport au tissu thyroïdien adjacent. B. Faible grandissement, montrant la bonne délimitation de la tumeur, entourée par une capsule fibreuse. Forts grandissements montrant le tissu thyroïdien sain (C) et la tumeur (D) : cette dernière est bien différenciée et conserve une architecture vésiculaire évidente, très proche de celle du tissu normal.

Figure 10.27. Adénocarcinome vésiculaire de la thyroïde



A. Aspect macroscopique : tumeur infiltrante (non encapsulée). B. Aspect microscopique (cas différent) : invasion vasculaire par la prolifération tumorale.

En savoir plus 10.2 Carcinoïdes

Le terme « carcinoïde » désigne l'architecture qu'adopte la prolifération tumorale dans de nombreuses tumeurs endocrines et neuro-endocrines : les cellules se disposent en îlots, en nids ou en travées séparés par un abondant réseau capillaire sanguin.

Ce terme a été largement utilisé par le passé comme **synonyme de tumeur endocrine très bien différenciée**, mais est maintenant progressivement abandonné au profit de cette dernière appellation, sauf dans deux organes :

- le poumon et les bronches, où il désigne une tumeur neuro-endocrine très bien différenciée (carcinoïde typique) ou un peu moins bien différenciée (carcinoïde atypique, tumeur qui

ressemble au carcinoïde typique mais possède plus de mitoses, des phénomènes de nécrose et pour laquelle les métastases sont plus fréquentes et le pronostic plus réservé) ;

- le tube digestif et surtout l'appendice, où le carcinoïde est relativement fréquent, sécrétant en règle générale de la sérotonine ; la tumeur est souvent découverte fortuitement à l'occasion de l'examen anatomopathologique d'une pièce d'appendicectomie (à l'occasion d'une appendicite).
- Il s'agit de tumeurs assez bien circonscrites (masse arrondie saillant sous la muqueuse bronchique ou dans la muqueuse du tube digestif), de croissance lente et longtemps locale, et de bon pronostic.

4.2. Tumeurs endocrines morphologiquement malignes

Les tumeurs endocrines morphologiquement malignes sont plus rares.

Dans ce cadre, la glande endocrine le plus souvent atteinte est la thyroïde (adénocarcinome papillaire), tandis que les tumeurs malignes de la cortico-surrénale (corticosurrénalome malin), de la parathyroïde ou de l'hypophyse restent exceptionnelles. Parmi les tumeurs neuroendocrines, le carcinome à petites cellules occupe une place à part, par sa relative fréquence dans le poumon et sa très grande agressivité.

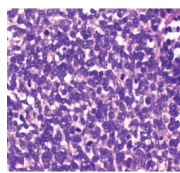
Diagnostic

Microscopiquement les cellules présentent des caractères indiquant la malignité, qui sont variables selon le type de tumeur : noyaux incisurés et dépolis du carcinome papillaire de la thyroïde, petites cellules immatures en « grain d'avoine » comportant de très nombreuses mitoses dans le carcinome à petites cellules.

Cas particulier du carcinome à petites cellules

Il s'agit d'une tumeur de haut degré de malignité dont la localisation la plus fréquente est broncho-pulmonaire (figure 10.28), beaucoup plus rare dans les autres organes (ovaire, col utérin, larynx, tube digestif, vessie...). Elle est d'évolution très rapide et s'accompagne précocement de métastases (ganglions médiastinaux, foie, cerveau, moelle osseuse) rendant la chirurgie inutile. Cette tumeur est initialement très chimiosensible.

Figure 10.28. Carcinome à petites cellules (aspect microscopique au fort grossissement) : petites cellules indifférenciées « en grain d'avoine », comportant de nombreuses mitoses



5. Carcinomes indifférenciés

Au terme de l'examen histopathologique conventionnel, complété par l'utilisation de techniques complémentaires (colorations spéciales à la recherche de mucus, immunohistochimie, etc.), certains carcinomes ne présentent aucun signe morphologique ou fonctionnel permettant de reconnaître une différenciation particulière. Ils sont dénommés carcinomes indifférenciés.

Le problème est parfois même de **déterminer que le cancer est bien d'origine épithéliale**, et ainsi d'éliminer un autre type de cancer, qui pourrait bénéficier d'un traitement spécifique : lymphome, tumeur germinale, ou autre type de cancer.

Ce diagnostic repose le plus souvent sur une **technique immunohistochimique** détectant des antigènes exprimés par des cellules épithéliales (cytokératines, par exemple) et non des antigènes exprimés par les autres lignées.