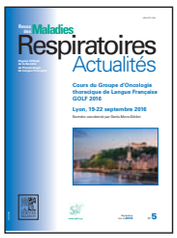
Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2016) 8, 319-324

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUES

La cancérogenèse

Cancerogenesis

C. Mascaux

[1]*Service d'oncologie multidisciplinaire et d'innovations thérapeutiques, Hôpital Nord, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Unité INSERM U911, Université Aix-Marseille (AMU), Chemin des Bourrely, Marseille, France*

MOTS CLÉS
Carcinogénèse ;
Cancer bronchique ;
Prénéoplasie ;
Pré-invasif

Résumé
Le cancer pulmonaire est une maladie complexe dont la carcinogenèse, liée à des facteurs génétiques prédisposants et des facteurs environnementaux, repose sur l'activation diverses voies oncogéniques. Il existe différentes entités cliniques précancéreuses pulmonaires pour différents types histologiques de cancers pulmonaires. Cet article résume les données disponibles sur les modifications histologiques définissant ces lésions prénéoplasiques et/ou pré-invasives ainsi que les anomalies moléculaires impliquées sous-jacentes à la carcinogenèse pulmonaire aux stades pré-invasifs et invasifs.
© 2016 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Carcinogenesis ;
Lung cancer ;
Preneoplasia ;
Pre-invasive

Abstract
Lung cancer is a complex disease related to both environmental and genetic factors and involving various oncogenic pathways. Several preneoplastic entities are described for the different histological subtypes of lung cancer. This paper summarizes available data about histological modifications defining those preneoplastic and/or pre-invasive lesions as well as molecular abnormalities involved in lung carcinogenesis at pre-invasive and invasive stages.
© 2016 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Correspondance
Adresse e-mail : celine.mascaux@ap-hm.fr (C. Mascaux).

© 2016 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Les cancers pulmonaires comprennent plusieurs entités cliniques et biologiques avec des mécanismes de carcinogenèse distincts. Les études princeps réalisées sur des lésions pré-invasives et invasives ont démontré très rapidement l'existence de différentes voies de carcinogenèse bronchique, émanant de cellules d'origine différentes, aboutissant à des lésions morphologiquement différentes et reposant sur des voies oncogéniques spécifiques du type histologique. La large utilisation du séquençage de nouvelle génération a intensifié l'étude des voies oncogéniques pulmonaires et, consécutivement, la meilleure connaissance des voies biologiques impliquées est associée à des développements de drogues qui ont une activité ciblée contre des anomalies moléculaires.

La carcinogenèse précoce : une réalité morphologique

La classification des tumeurs pulmonaires par l'Organisation mondiale de la santé a répertorié trois entités histologiques de précurseurs de cancers pulmonaires dans son édition de 1999:1) les dysplasies et le carcinome *in situ* (CIS), considérés comme les précurseurs des carcinomes épidermoïdes pulmonaires, 2) l'hyperplasie adénomateuse atypique (HAA), précurseur des adénocarcinomes pulmonaires, et 3) l'hyperplasie diffuse idiopathique de cellules neuroendocrines pulmonaires (HDICNEP) précédant les tumeurs neuro-endocrines pulmonaires [1].

Dans les étapes morphologiques de la carcinogenèse épidermoïde bronchique, on observe une perte de polarité dans les couches de l'épithélium, une proportion croissante d'atypies cellulaires (mitoses, augmentation de la densité cellulaire, diminution du rapport nucléo-cytoplasmique et anisocytose) et une augmentation de plus en plus marquée de l'épaisseur de l'épithélium. Parmi les précurseurs des carcinomes épidermoïdes bronchiques, on distingue les dysplasies légères, modérées et sévères selon qu'un tiers, deux tiers ou la totalité de l'épaisseur de l'épithélium bronchique comportent des modifications cytologiques et architecturales et selon le degré de sévérité des anomalies cyto-nucléaires. Le CIS, qui présente une atteinte de toutes les couches de l'épithélium et porte des atypies cellulaires très marquées, se différencie de la dysplasie sévère par l'absence complète de maturation et par la perte de l'orientation des cellules entre les parties basales et luminales de l'épithélium [1]. D'autres précurseurs possibles des carcinomes épidermoïdes bronchiques sont l'hyperplasie des cellules basales et la métaplasie malpighienne. La première se caractérise par le remplacement des cellules columnaires différenciées par des cellules moins différenciées (basaloïdes) et par une pluristratification. La métaplasie malpighienne présente un épithélium pluristratifié avec une différenciation squameuse avec production de kératines spécifiques. L'ensemble de ces lésions se développent à partir des cellules basales de l'épithélium bronchique et, sur la base de recherches animales et de l'altération séquentielle des voies oncogénique que l'on y observe, il existe probablement une séquence histologique entre l'hyperplasie des cellules basales, la métaplasie malpighienne, les trois degrés de sévérité des dysplasies (légère, modérée et sévère), le CIS et le carcinome épidermoïde bronchique.

L'HAA est considérée comme un précurseur des adénocarcinomes, incluant les carcinomes bronchiolo-avéolaires. L'HAA est une prolifération localisée de cellules cuboïdales légèrement ou modérément atypiques le long des parois des alvéoles ou des bronchioles respiratoires et qui résulte en la formation de lésions focales en périphérie du poumon ne dépassant généralement pas 5 mm et le plus souvent en l'absence d'inflammation interstitielle ou de fibrose sous-jacente [1]. Une autre lésion, l'hyperplasie adénomateuse, est considérée comme potentiellement prénéoplasique également et serait le précurseur de l'HAA. Les cellules d'origine du HAA dérivent d'un progéniteur cellulaire capable de se différencier en pneumocytes de type II et en cellules de Clara.

L'HDICNEP, même si cela n'a pas été clairement démontré, est probablement à l'origine du développement des tumeurs carcinoïdes. L'HDICNEP est une prolifération généralisée linéaire ou en nodules des cellules neuroendocrines pulmonaires, confinées dans l'épithélium bronchique et bronchiolaire ou s'étendant en zone extraluminale locale pour former un tumorlet. Les HDICNEP se développent au niveau des bronchioles respiratoires terminales. Contrairement aux dysplasies, aux CIS et aux HAA qui sont asymptomatiques, HDICNEP sont souvent confondues avec de l'asthme car elles sont accompagnées de toux sèche et de dyspnée au long cours et parfois d'un syndrome obstructif ou mixte (restrictif et obstructif) et à une diminution de la diffusion. Elles peuvent également être responsables d'images anormales au scanner thoracique [1].

Anomalies moléculaires impliquées dans la carcinogénèse pulmonaire précoce

Les voies biologiques de carcinogenèse des précurseurs des carcinomes épidermoïdes et des adénocarcinomes pulmonaires reposent toutes deux sur l'acquisition séquentielle et cumulative d'anomalies d'ordre chromosomique (perte d'hétérozygotie, aneuploïdie), génique (mutations) et épigénétique (méthylations). Les voies et les gènes modifiés sont tantôt communs, tantôt spécifiques à chacune de ces voies carcinogéniques.

Sur des prélèvements de muqueuse endobronchique chez des individus tabagiques, on observe des anomalies diffuses correspondant au phénomène de champ de cancérisation. Des anomalies moléculaires sont déjà détectées dans l'épithélium morphologiquement phénotypiquement normal du fumeur comme des délétions entraînant des pertes d'hétérozygotie des bras courts des chromosomes 3 (3p21, 3p22-24 et 3p25) et 9 (9p21) [2], une augmentation de l'expression de marqueurs de prolifération cellulaire [3] ou même déjà de la protéine du gène suppresseur de tumeur p53 [4]. Deux études d'expression génique ont montré que des modifications transcriptomiques liées au tabagisme et incluant le métabolisme xénobiotique et le stress redox, la dégradation de la matrice extracellulaire et la différenciation cellulaire, sont détectées à la fois dans la tumeur et dans le tissu normal du poumon des patients [5,6]. Sur la base de ces données, une signature de 80 gènes a été développée sur des cellules obtenues par

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/5725323

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/5725323

Daneshyari.com