INSTITUT LA CONFÉRENCE HIPPOCRATE

www.laconferencehippocrate.com

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

CANCÉROLOGIE

Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification

I-10-138

Dr Jérôme ALEXANDRE
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3ème cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site **laconferencehippocrate.com.** Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification

Objectifs :

- **Décrire l'épidémiologie des 5 cancers les plus fréquents au plan national chez l'homme et la femme (incidence, prévalence, mortalité) ; expliquer leurs principaux facteurs de cancérogenèse et les conséquences sur la prévention.**
- **Décrire l'histoire naturelle du cancer.**
- **Expliquer les bases des classifications qui ont une incidence pronostique.**

A - EPIDEMIOLOGIE DES 5 PRINCIPAUX CANCERS

- En 1999, les cancers étaient la deuxième cause de décès en France après les maladies cardiovasculaires. Durant cette année-là, 148 584 décès dus à un cancer ont été enregistrés par les statistiques nationales de l'INSERM établies à partir des certificats de décès (28 % de la totalité des décès). Le cancer était la première cause de décès chez l'homme (32 %) et la deuxième chez la femme (23 %).
- L'incidence se définit par le nombre de nouveaux cas annuels. Le taux d'incidence correspond au nombre de nouveaux cas, rapporté au nombre de personnes exposées pendant la même période. L'incidence nationale est estimée à partir de registres régionaux qui ne couvrent qu'une petite partie de la population française.
- En 2000, le nombre estimé de nouveaux cas de cancer était de 278 000 (160 000 chez l'homme, 118 000 chez la femme).
- Entre 1980 et 2000, le nombre de nouveaux cas de cancer a augmenté d'environ 60 %. La première cause en est le vieillissement de la population : 2/3 des décès par cancer chez l'homme et chez la femme surviennent après 65 ans.
- Les 5 localisations tumorales les plus fréquentes étaient en 2000, par ordre décroissant : le sein, la prostate, le colon-rectum, les poumons et les voies aéro-digestives supérieures (incluant lèvre, cavité buccale, pharynx, larynx et œsophage).

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

	Nombre de nouveaux cas en 2000			Nombre de décès en 2000		
	Total	Homme	Femme	Total	Homme	Femme
Sein	42 300	300	42 000	11 700	100	11 600
Prostate	40 000	40 000	0	10 000	10 000	0
Côlon-rectum	35 800	19 000	16 800	16 000	9 000	7 000
Poumon	27 600	23 000	4 600	27 100	22 600	4 500
VADS	24 500	20 800	3 700	11 600	10 000	1 600

1. Le cancer du sein

a) Epidémiologie descriptive

C'est à la fois le cancer le plus fréquent et la première cause de décès par cancer chez la femme en France. Au cours de sa vie, une femme sur 11 présentera un cancer du sein.
Son incidence a augmenté de près de 50 % en 20 ans. Parallèlement, la mortalité ne s'est accrue que de 8 % du fait des progrès des traitements et surtout du dépistage, permettant un diagnostic à un stade plus précoce.
Le cancer du sein est rare avant 40 ans. Son incidence augmente ensuite pour atteindre un maximum vers 55 ans. L'âge médian au diagnostic est de 65 ans.
Rarement, il peut survenir chez l'homme : il y est 100 fois moins fréquent que chez la femme.

b) Principaux facteurs de carcinogénèse

– Prédisposition familiale :
  * Environ 5 % des cancers du sein seraient attribuables à la transmission d'un gène de susceptibilité. Cette susceptibilité au cancer se transmet selon le mode autosomique dominant. Les gènes les plus fréquemment en cause sont BRCA1, et dans une moindre mesure BRCA2. Ces deux gènes sont impliqués dans la détection des lésions survenant sur l'ADN et le déclenchement de la réparation. Leur inactivation conduit à une accumulation des lésions non réparées au sein de la cellule. Elle est alors susceptible d'acquérir progressivement un phénotype cancéreux du fait de l'activation successive de plusieurs oncogènes.
  * 90 % des femmes environ porteuses d'un allèle muté pour un de ces deux gènes présenteront un cancer du sein. Une mutation du gène BRCA1 est également associée à un risque accru de cancer de l'ovaire. Les cancers survenant dans le cadre d'une prédisposition familiale surviennent volontiers à un âge jeune (avant 40 ans) et sont plus souvent d'emblée bilatéraux.
– Mastopathies bénignes.
  * Carcinome lobulaire in situ.
  * Hyperplasie atypique.

● Elles témoignent d'un risque accru de cancer du sein homo- et controlatéral.

– Facteurs nutritionnels :
  * L'obésité, une alimentation riche en graisse et pauvre en fruits et légumes augmentent le risque de cancer du sein. Ces facteurs nutritionnels expliqueraient que le cancer du sein est beaucoup plus fréquent dans les pays industrialisés (Amérique du nord, Europe) que dans ceux en voie de développement.
– Facteurs hormonaux : l'exposition prolongée aux oestrogènes favorise le développement d'un cancer du sein.
  * Oestrogènes endogènes :
    ▪ Vie génitale longue : âge jeune à la puberté et âge tardif à la ménopause.
    ▪ Nulliparité, première grossesse menée à terme après l'âge de 30 ans.
    ▪ L'allaitement prolongé a au contraire un effet protecteur.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

* Oestrogènes exogènes : traitement substitutif de la ménopause, surtout lorsqu'il est prolongé plus de 10 ans.

– Exposition aux radiations ionisantes.

2. Le cancer de prostate

- Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'homme. Il survient avant tout chez les sujets âgés : 75 % des patients ont plus de 70 ans au moment du diagnostic. Après 80 ans, un homme sur 2 serait porteur d'un cancer de prostate, le plus souvent asymptomatique. Cette particularité épidémiologique, alliée à une évolution souvent indolente, font que seulement un quart des hommes atteints décéderont de leur cancer.
- L'incidence a doublé en 20 ans. La principale cause en sont le vieillissement de la population et l'amélioration des techniques de dépistage (dosage du PSA permettant la découverte de tumeurs asymptomatiques). Durant la même période, le nombre de décès attribuables au cancer de la prostate est resté stable.
- Il n'y a pas de facteur de risque clairement identifié en dehors des antécédents familiaux.

3. Les cancers du côlon et du rectum

a) Epidémiologie descriptive

- Ce sont les cancers digestifs les plus fréquents et la deuxième cause de décès par cancer. Les cancers du rectum représentent 40 % des nouveaux cas.
- Le CCR est rare avant 50 ans. L'incidence double à chaque décennie entre 40 et 80 ans. L'âge moyen au diagnostic est d'environ 70 ans et 75 % des cas sont diagnostiqués après 65 ans.
- Il existe une légère prédominance masculine.
- 70 % des cancers environ se développent à partir d'un adénome. Le risque de cancérisation est fonction de la taille > 1 cm, du degré de dysplasie et de l'importance du contingent villeux.

b) Principaux facteurs de carcinogénèse

- La prédisposition familiale :
  – 2 à 5 % des cancers colo-rectaux sont liés à la transmission d'une susceptibilité génétique selon un mode autosomique dominant à forte pénétrance. Deux tableaux cliniques peuvent être distingués :
    * La polypose rectocolique familiale se caractérise par l'apparition dès la puberté de centaines d'adénomes. La transformation maligne est inéluctable, le plus souvent avant 50 ans. Le gène en cause est le gène APC qui participe à la régulation de la mobilité et de la division des cellules épithéliales coliques.
    * Les cancers héréditaires sans polypose (syndrome de Lynch) : les sujets porteurs de l'anomalie génétique présentent un risque majeur de cancer du côlon, le plus souvent droit, généralement avant 50 ans. Il existe également un risque accru de cancer de l'ovaire et de l'endomètre. Plusieurs gènes ont été identifiés, tous impliqués dans la réparation des mésappariements qui peuvent survenir lors de la réplication de l'ADN.
- Les antécédents de colite inflammatoire :
  – Rectocolite hémorragique surtout, et dans une moindre mesure maladie de Crohn.
- Les facteurs alimentaires :
  – Le risque de CCR est augmenté par une alimentation riche en acides gras saturés d'origine animale et pauvre en fibres, fruits et légumes.

4. Les cancers du poumon

- C'est de loin la première cause de décès par cancer (27 000 durant l'année 2000, soit trois fois plus que les accidents de la voie publique).
- Il existe une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 5. Chez l'homme, le taux d'incidence a été multiplié par 7 en 50 ans mais s'est stabilisée depuis 10 ans. Chez la femme, L'incidence augmente rapidement depuis 20 ans. L'explication tient au principal facteur de risque connu : le tabagisme qui ne s'est développé 20 ans plus tard chez la femme que chez l'homme.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- L'âge médian au diagnostic est de 65 ans.
- Environ 85 % des cancers du poumon sont attribuables au tabagisme (voir chapitre facteurs de risque). 15 % des fumeurs présenteront un cancer du poumon.
- 5 % des cancers bronchiques seraient en rapport avec une exposition professionnelle à un carcinogène.

Expositions professionnelles cancérigènes
Amiante
Arsenic
Beryllium
Bis-(chlorométhyl)-éther
Cadnium
Chrome hexavalent
Nickel
Fer (sidérose)
Brais, goudrons de houille, huiles minérales, suies
Rayonnement ionisant (inhalation de particules radio-actives)

5. Les cancers des VADS

- Ils représentent le 3ème cancer par ordre de fréquence chez l'homme alors qu'il reste rare chez la femme. Ce déséquilibre du sexe-ratio s'explique principalement par le rôle prépondérant de l'intoxication alcolo-tabagique dans la survenue de ces cancers.
- Les cancers des VADS sont plus fréquents dans les régions ou la consommation d'alcool est plus importante : Bretagne, Normandie, Nord, Alsace, région parisienne.
- Leur incidence diminue légèrement du fait d'une décroissance de l'alcoolisme.
- Deux localisations tumorales ne sont pas dues à l'intoxication alcolo-tabagique :
  - L'adénocarcinome du sinus éthmoïdal : il se rencontre essentiellement chez les personnes exposées aux poussières de bois (menuisier, maladie professionnelle indemnisable).
  - Le carcinome indifférencié du naso-pharynx : il est rare en Europe mais très fréquent en Chine et dans une moindre mesure en Afrique du Nord et en Italie du Sud. Il touche surtout l'homme jeune. Ce cancer est lié au virus d'Epstein Barr dont le génome est retrouvé de façon constante dans les cellules tumorales.

B - HISTOIRE NATURELLE

1. Anomalies moléculaires à l'origine du cancer

- Des altérations multiples du génome (mutations, délétions, translocations, amplifications…) sont mises en évidence de façon constante dans les cellules cancéreuses. Ces altérations procurent un avantage sélectif aux cellules tumorales vis à vis des autres cellules de l'organisme :
  - Capacités à proliférer et à survivre en l'absence de facteurs de croissance et des situations d'hypoxie, d'insuffisance de nutriments.
  - Immortalité : les cellules tumorales ont la capacité de proliférer indéfiniment.
  - Capacités d'invasion des tissus sains avoisinants du fait de propriétés de mobilité et de destruction de la matrice extra-cellulaire.
  - Capacités à provoquer la formation de nouveaux vaisseaux, indispensables à la croissance tumorale au-delà de quelques millimètres : c'est l'angiogénèse.
  - Capacités à former des métastases à distance : invasion des vaisseaux et de lymphatiques, migration, invasion du tissu " hôte ", survie et prolifération.
- Toutes ces propriétés sont acquises de façon progressive par les cellules tumorales : on parle de processus multi-étape. Chaque étape est marquée par un événement génétique (mutation, translocation, amplification…) qui conduit progressivement à la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse. On estime que 4 à 8 événements génétiques indépendants doivent se produire successivement dans une même cellule pour entraîner la formation d'un cancer.
- La probabilité de survenue de ces évènements est augmentée par l'existence d'une instabilité géno-

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

mique. Normalement, la survenue d'une lésion sur l'ADN entraîne l'arrêt du cycle cellulaire, la mise en jeu d'un processus de réparation, et le cas échéant le " suicide " de la cellule par apoptose. Système de contrôle est sous le contrôle de nombreux gènes, dont p53. L'inactivation d'un de ces gènes conduit à l'accumulation dans la cellule de lésions non réparées : c'est l'instabilité génomique.

- On distingue classiquement deux types de gènes impliqués dans la cancérogénèse :
  - Les oncogènes : leur expression dérégulée et excessive procure un avantage sélectif à la cellule tumorale. Un gain de fonction de la protéine codée l'oncogène (oncoprotéine) est oncogénique. Ce sont en particulier des gènes qui régulent positivement la prolifération et/ou la survie cellulaire. Le gain de fonction est dit dominant car la modification d'un seul allèle du gène suffit à conférer un effet oncogénique. L'activité dérégulée de l'oncoprotéine peut avoir plusieurs origines.
    * Surexpression du gène (par exemple par amplification) aboutissant à la présence excessive d'une protéine non modifiée.
    * Modification de la partie codante du gène, par mutation ponctuelle, délétion ou translocation aboutissant à la synthèse d'une protéine modifiée dont l'activité est excessive et/ou dérégulée :
  - Les anti-oncogènes (ou gènes suppresseurs de tumeurs) : c est la perte de fonction de la protéine qui procure un avantage sélectif à la cellule. Il s'agit généralement de gènes qui régulent négativement le cycle cellulaire ou contrôlent les processus de différenciation ou mort cellulaire. La perte de fonction est dite récessive car les deux allèles du gène doivent avoir été inactivés (par délétion ou mutation ponctuelle). Le fait de réintroduire un exemplaire du gène normal dans la cellule restaure le phénotype cellulaire normal.

2. Principaux facteurs de cancérogénèse

a) Les agents mutagènes

- Ils sont responsables de modifications de l'ADN génomique (mutations ponctuelles, cassures, délétion, translocations…) qui peuvent être responsables de l'activation d'oncogènes ou de l'inactivation d'oncogènes.
- Ces agents mutagènes peuvent être de nature chimiques (tabac, agents alkylants…) ou physiques (radiations ionisantes, rayons ultra-violets).
- Des virus peuvent exercer un effet cancérigène par mutagénèse insertionelle (l'insertion du génome viral à proximité d'un oncogène dérégule son expression) ou transactivation. Dans ce dernier cas, le virus produit des protéines qui ont un effet oncogénique. C'est le cas en particulier du virus HPV, facteur étiologique majeur du cancer du col de l'utérus.

b) Facteurs à l'origine d'une prolifération continue

- On peut citer l'exposition aux oestrogènes qui entraîne une prolifération accrue des cellules épithéliales mammaires, les agressions chroniques du foie (alcool, hépatite virale chronique…) qui entraînent une régénération hépatocytaire.
- La prolifération continue est indirectement responsable d'une instabilité génomique : survenue plus fréquentes de mutations à l'occasion de la réplication de l'ADN qui sont moins bien réparées.

c) Facteurs génétiques

- Mutation hétérozygote sur un anti-oncogène, responsable d'une susceptibilité génétique selon un mode autosomique dominant à forte pénétrance (modèle de Kudson). L'inactivation fortuite du deuxième allèle est le premier événement du processus de cancérogénèse. Les plus connus sont la polypose rectocolique familiale (gène APC), cancers du sein et de l'ovaire familiaux (gène BRCA1), syndrome de Li-Fraumeni (gène p53), rétinoblastome familial (gène Rb)…
- Mutation homozygote ou hétérozygote sur un gène impliqué dans la réparation de l'ADN, responsable d'une plus grande sensibilité à des agents carcinogènes. Le xeroderma pigmentosum se caractérise par la survenue précoce de cancers cutanés épithéliaux en zone photo-exposée.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

- Polymorphisme génétique responsable de variations dans le catabolisme de certains carcinogènes. Il peut en particulier expliquer que certaines familles sont plus sensibles que d'autres à l'effet carcinogène du tabac.

d) L'âge

- La probabilité de développer un cancer augmente avec l'âge, en particulier parce que le processus biologique de carcinogénèse est long et nécessite la survenue de plusieurs événements indépendants.

3. Lésions précancéreuses

- Biologiquement, elles sont liées à la survenue d'un nombre réduit d'événements génétiques qui ne confèrent pas encore le phénotype tumoral complet. On en distingue plusieurs stades successifs. Le passage de l'un à l'autre étant lié à la survenue d'un événement génétique procurant un nouvel avantage sélectif : hyperplasie simple, hypersplasie atypique ou dysplasie légère à sévère, carcinome in situ.
- Par définition, ces lésions pré-cancéreuses ne possèdent pas de capacité d'invasion de la membrane basale. Elles ne peuvent donc atteindre les vaisseaux pour former des métastases à distance. Leur exérèse complète apporte la guérison.

4. Clonalité et plasticité tumorale

A phase initiale du cancer (infraclinique), toutes les cellules tumorales sont issues du même clone et possèdent le même patrimoine génétique : la tumeur est monoclonale. Puis, au fur et à mesure des divisions, de nouveaux évènements génétiques se produisent du fait de l'instabilité génétique, provoquant l'émergence de clones tumoraux possédant un avantage sur les autres sous-populations : la prolifération est devenue polyclonale. Cette caractéristique explique que la tumeur se modifie souvent au cours du temps : sa prolifération s'accélère, elle est de moins en moins différenciée, ses capacités à former des métastases augmentent. Certains clones peuvent acquérir une résistance au traitement, en particulier à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie.

5. Formation des métastases

a) Voie lymphatique

- Le premier relais ganglionnaire envahi est généralement celui qui recueille la lymphe de l'organe où se développe la tumeur : c'est le ganglion sentinelle. Les relais ganglionnaires successifs sont ensuite atteints de proche en proche via le courant lymphatique. Parfois, certains relais ganglionnaires peuvent être sautés : on parle de skip-métastase. Les cellules tumorales peuvent rejoindre finalement la circulation veineuse cave supérieure via le canal thoracique qui se jettent dans la veine sous-clavière gauche.
- La présence de cellules malignes est le témoin de la capacité de la tumeur à former des métastases. C'est un facteur pronostique majeur du risque de rechute métastatique ganglionnaire ou viscérale.

b) Voie hématogène

- Voie cave : les tumeurs du sein, du pelvis, du canal anal, des organes génitaux externes, des voies aéro-digestives supérieures se drainent par le système cave. Le poumon est le premier organe atteint.
- Voie porte : les cancers digestifs : côlon-rectum, pancréas se drainent par le système porte. Le premier organe atteint est le foie.
- Voie artérielle : les cellules tumorales pulmonaires, primitives ou secondaires rejoignent les veines pulmonaires puis le cœur gauche et la circulation artérielle, assurant une dissémination à l'os, au cerveau, aux surrénales…

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier

c) Voie péritonéale

- Les cancers digestifs et surtout ovariens peuvent desquamer dans la cavité péritonéale après avoir atteint la séreuse. Ces cellules se concentrent dans les régions déclives : cul de sac de Douglas, coupoles diaphragmatiques, gouttières pariéto-coliques, ainsi que sur le grand épiploon. Elles sont à l'origine d'une carcinose péritonéale.

d) Notion de micro-métastases

- Une fois l'organe cible atteint, les cellules métastatiques peuvent rester à un état quiescent et ne pas former de tumeur cliniquement perceptible : on parle de micro-métastase. Plusieurs mois ou années après l'exérèse de la tumeur primitive, ces cellules " dormantes " vont acquérir la capacité de former une tumeur symptomatique : c'est la rechute.
- Cette notion explique que des rechutes peuvent survenir très longtemps après l'exérèse complète de la tumeur primitive. Elle justifie également la réalisation d'un traitement systémique adjuvant.

e) Notion d'intervalle libre

- Il s'agit de l'intervalle qui sépare le traitement de la tumeur primitive de la rechute métastatique. Il est dépendant des caractéristiques biologiques de la tumeur : index de prolifération, sensibilité des micrométastases au traitement adjuvant. C'est un facteur pronostique important pour prévoir la rapidité d'évolution du cancer et sa sensibilité au traitement après la rechute.

C - PRINCIPALES CLASSIFICATIONS AYANT UNE INCIDENCE PRONOSTIQUE

1. Evaluation de l'état général

- Une altération de l'état général est toujours un facteur pronostic péjoratif quelque soit le primitif. Elle est évaluée selon un indice de performance dont le plus utilisé est celui de l'OMS :

0	Aucune réduction de l'activité habituelle
1	Activité réduite mais patient totalement ambulatoire et capable de fournir un travail léger
2	Incapacité de fournir un travail et nécessité de s'aliter dans la journée mais pour une durée < 50 % du temps de veille
3	Alitement > 50 % du temps de veille
4	Etat grabataire

2. Extension du cancer

- Elle est généralement évaluée selon le système TNM. Il permet de décrire l'extension du cancer à partir de 3 éléments :
  - T : la tumeur primitive : T0 à T4 en fonction de la taille et de l'extension aux organes de voisinage.
  - N : l'absence ou la présence et l'importance des métastases ganglionnaires régionales (N0 à N3).
  - M : l'absence ou la présence de métastases à distance : M0 ou M1.
- Pour chaque tumeur primitive, une classification a été établie, d'usage international.
- Lorsque la lettre " p " est placée devant T ou N, cela signifie que le stade a été confirmé par l'examen anatomo-pathologique.

3. Grades histo-pronostiques

- Ils utilisent des critères morphologiques de la tumeur pour évaluer son potentiel évolutif. Ils se basent sur le degré de différenciation, l'importance des anomalies cyto-nucléaires, l'index mitotique. Les plus utilisés sont celui de Scarff-Bloom et Richardson pour le cancer du sein, et de Gleason pour le cancer de prostate.

© 2003-2005 - Association Institut La Conférence Hippocrate - Tous droits réservés
Les droits d'exploitation de ces textes sont gracieusement mis à votre disposition par les Laboratoires Servier