

EDN

en **fiches** et en **schémas**

Collection dirigée par **Jean Lemoine**

CANCÉROLOGIE

- **Le programme en fiches synthétiques**
- **Une fiche par item**
- **Avec schémas, iconographies et tableaux**




Thomas Finotto
Urbain Taveron--Jalenques

291 – Cancérogenèse, oncogénétique

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Éléments physiopathologiques	Histoire naturelle des cancers : connaître les principaux mécanismes de cancérogenèse : initiation, promotion, progression/dysplasie, carcinome in situ, carcinome invasif/ invasion locorégionale et dissémination métastatique/ prédisposition, lésion précancéreuse
B	Définition	Généralités : savoir définir et distinguer variations somatiques et constitutionnelles
B	Éléments physiopathologiques	Physiopathologie des cancers sporadiques : facteurs de risque
B	Éléments physiopathologiques	Biologie des cellules cancéreuses : caractéristiques principales des cellules cancéreuses, concept de cellule souche tumorale et de transition épithélio-mésenchymateuse
B	Définition	Connaître la définition et le rôle dans le processus de cancérisation d'un oncogène et d'un gène suppresseur de tumeur
B	Définition	Concept d'hétérogénéité génétique tumorale
A	Définition	Distinction cancer sporadique familial et syndrome génétique de prédisposition
B	Diagnostic positif	Connaître les situations devant faire suspecter un syndrome sein/ovaire
B	Diagnostic positif	Connaître les situations devant faire suspecter un syndrome de Lynch. Savoir distinguer phénotype tumoral MSI et syndrome de Lynch.
B	Définition	Connaître la définition du syndrome de PAF et les gènes
B	Éléments physiopathologiques	Définir et distinguer les principaux types d'anomalies génétiques observés dans les cellules cancéreuses (BRCA et Lynch)
A	Définition	Définition des cancers professionnels
B	Prévalence, épidémiologie	Prévalence des cancers professionnels. Fréquence et part attribuable aux expositions professionnelles.
A	Etiologies	Facteurs de risque des cancers professionnels

I. Cancérogenèse

- Cancer = multiplication de cellules échappant à la régulation de l'homéostasie (prolifération, survie, différenciation) et capable d'envahissement locorégional ou à distance.
- Cancérogenèse = processus multi-étapes :
 - Initiation : lésion initiale irréversible et transmissible de l'ADN induite par un carcinogène
 - Promotion : stabilisation de la lésion par exposition prolongée
 - Progression : acquisition des caractéristiques des cellules cancéreuses

 Ne pas confondre : lésion précancéreuse (= lésion histologique à risque de cancer) et état précancéreux (= pathologie qui favorise l'apparition d'un cancer)

A. Étapes évolution d'un cancer épithélial

- **Normal**
- **Hyperplasie** = multiplication de cellules saines
- **Dysplasie modérée** = idem + anomalies cytologiques (différenciation cellulaire) + anomalies histologiques (architecturales)
- **Dysplasie sévère = carcinome in situ** = idem + anomalie d'organisation des cellules entre elles
- **Carcinome invasif** = idem + franchissement de la membrane basale (invasion locorégionale par contiguïté, vasculaire et nerveuse puis à distance lymphatique, sanguine et intracavitaire)

B

B. Biologie des cellules cancéreuses

- Caractéristiques des cellules cancéreuses :
 - Auto-suffisance en signaux de croissance
 - Résistance à l'inhibition de croissance
 - Perte de l'apoptose
 - Réplication illimitée
 - Néoangiogenèse
 - Invasion locale et à distance
 - Métabolisme énergétique propre
 - Echappement à la réponse immunitaire
- Cellules souches tumorales : rares cellules ayant la capacité de donner naissance à une tumeur ; capacités d'auto-renouvellement, multipotence (différenciation vers plusieurs lignées cellulaires), quiescence, multiplication, initiation tumorale ; potentiellement responsables de résistance thérapeutique, rechute et évolution métastatique.
- Transition épithélio-mésenchymateuse : état passager des cellules épithéliales cancéreuses ; perte des caractéristiques épithéliales, acquisition de caractéristiques mésenchymateuses d'où mobilité, migration et métastases.

C. Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur

Les cellules cancéreuses comportent de nombreuses mutations génétiques qui s'accumulent avec les cycles cellulaires successifs :

- Oncogène : mutation gain de fonction d'un gène de prolifération/survie, un seul allèle muté suffit (dominant)
- Gène suppresseur de tumeur : mutation perte de fonction d'un gène inhibiteur de tumeur, généralement 2 allèles mutés ; dans les syndromes de prédisposition génétique aux cancers : 1 mutation constitutionnelle héritée et 1 acquise


D. Hétérogénéité tumorale

Les mutations successives au cours des cycles cellulaires peuvent être différentes entre les cellules tumorales primitives et des sous-groupes cellulaires secondaires aboutissant à une hétérogénéité génétique tumorale.

II. Oncogénétique constitutionnelle

A. Définition

- Cancers sporadiques (80-90%) : liés à des carcinogènes de l'environnement et du mode de vie
- Formes familiales de cancer (10-20%) : agrégation familiale de cas
- Dont syndromes de prédisposition génétique au cancer (5-10%) : mutation germinale identifiée favorisant la survenue de cancers

 Oncogénétique constitutionnelle = étude des anomalies génétiques héréditaires

B. Consultations d'oncogénétique

Indiquée en cas de suspicion de forme familiale. Comprend :

- Évaluation du risque de syndrome génétique
- Proposition éventuelle d'un test génétique constitutionnel (consentement signé et patient acceptant d'informer sa famille, laboratoire agréé, prélèvement de contrôle)
- Proposition de recherche du gène muté aux apparentés asymptomatiques
- Suivi individuel proposé aux sujets à risque

B

C. Syndrome de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire

- Mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 codant des protéines de réparation des cassures double brins de l'ADN. Transmission AD.
- Prévalence 1/500. 5 à 10 % des cancers du sein.
- Risque cumulé de 70-80 % de :
 - Cancer du sein (précoce, multifocal et bilatéral)
 - Cancer de l'ovaire
 - Cancer du pancréas, mélanome, prostate, sein de l'homme (BRCA2 uniquement)
- Critères de suspicion de mutation BRCA :
 - Plusieurs cancers du sein dans une même branche familiale
 - Cancer du sein <40 ans
 - Cancer du sein bilatéral ou multifocal
 - Cancer du sein chez l'homme
 - Cancer de l'ovaire
- La présence d'une mutation BRCA a un impact thérapeutique important : indication à un traitement par inhibiteur de PARP.
- Existence d'autres gènes plus rares exposant à un risque de cancer du sein.

D. Syndrome de prédisposition au cancer colorectal (CCR)

■ *Syndrôme de Lynch*

Mutation des gènes du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) qui permet la reconnaissance et la réparation des mésappariements de l'ADN, entraînant une instabilité des séquences microsatellites (phénotype MSI; non spécifique du syndrome de Lynch, peut survenir de façon sporadique dans 15 % des CCR). Transmission AD.

- 5% des CCR.
- Risque de :
 - CCR (25-50%)
 - Cancer de l'endomètre (30-40%)
 - Voies excrétrices urinaires
 - Cancer de l'intestin grêle
 - Plus rarement : estomac, ovaire, voies biliaires
- Critères de suspicion de mutation MMR :
 - CCR <60 ans
 - CCR + ATCD familial du spectre (1^{er} degré <50 ans ou 2 au 1^{er}/2^e degré tout âge)
 - Plusieurs cancers du spectre chez un même patient

■ Polypose adénomateuse familiale (PAF)

- Mutation du gène APC. Transmission AD.
- 1 % des CCR.
- Risque de :
 - › Nombreux (>100) polypes colorectaux dès l'enfance/adolescence
 - › CCR < 40 ans
 - › Adénomes duodénaux

Comme pour le sein, existence d'autres syndromes de prédisposition plus rares.

III. Cancers professionnels

Cancers résultant d'une exposition professionnelle à des produits ou procédés particuliers.

A. Épidémiologie

Fraction de risque attribuable aux expositions professionnelles = 3,6% des cancers, 12 à 15 000/an.

Cancer	Fraction de risque attribuable (en%)		
	Total	Homme	Femme
Poumon	14,6	19,3	2,6
Mésothéliome	71,1	83,1	41,7
Vessie	2,4	2,9	0,2
Cavités nasales	25	32,9	7,9

- 11 % des travailleurs exposés à un cancérogène professionnel.
- Sous-déclaration: seulement 2000/an reconnus en maladie professionnelle (MP).

B. Facteurs de risque professionnels de cancer

Cancer	FDR reconnus en MP	Autres agents non reconnus en MP
Poumon	<ul style="list-style-type: none"> • Amiante • Radon • Silice cristalline • Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) • Méthyléther et dérivés • Métaux: arsenic, cadmium, chrome, nickel, cobalt 	<ul style="list-style-type: none"> • Béryllium • Fumées de diesel • Peintures • Industrie du caoutchouc
Mésothéliome	<ul style="list-style-type: none"> • Amiante 	
Vessie	<ul style="list-style-type: none"> • Amines aromatiques • HAP 	<ul style="list-style-type: none"> • Peintures • Industrie du caoutchouc
Nez-sinus	<ul style="list-style-type: none"> • Bois • Nickel • Chrome 	<ul style="list-style-type: none"> • Cuir
Naso-pharynx	<ul style="list-style-type: none"> • Formol 	<ul style="list-style-type: none"> • Bois
Leucémie aigue	<ul style="list-style-type: none"> • Radiations • Benzène 	
Peau	<ul style="list-style-type: none"> • Arsenic • HAP • Radiations 	

292 – Diagnostic des cancers, signes d'appel et investigations paracliniques, caractérisation du stade, pronostic

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Etiologies	Connaitre la notion de terrain prédisposant en cancérologie
A	Définition	Connaitre les 3 grands syndromes tumoral, paranéoplasique, cachectique
A	Diagnostic positif	Savoir distinguer les 3 démarches diagnostiques : sur point d'appel, fortuit, via le dépistage de masse
A	Diagnostic positif	Connaitre les principaux syndromes paranéoplasiques
B	Diagnostic positif	Connaitre les principales manifestations cliniques des syndromes paranéoplasiques
A	Diagnostic positif	Décrire les principaux signes généraux évoquant un cancer
A	Examens complémentaires	Décrire les principales altérations biologiques permettant de suspecter un cancer
A	Définition	Connaitre la définition d'un marqueur tumoral et son intérêt
A	Diagnostic positif	Connaitre le positionnement de l'examen anatomopathologique dans le diagnostic et la prise en charge (pronostic, théranostic)
B	Définition	Connaitre le vocabulaire minimum nécessaire à la compréhension d'un compte rendu anatomopathologique de tumeur
A	Examens complémentaires	Connaitre les distinctions entre bilan d'extension et pré-thérapeutique
B	Examens complémentaires	Connaitre le rationnel d'un bilan d'extension et ses différents niveaux : local, régional, métastatique
B	Définition	Bilan préthérapeutique : connaitre le PS et sa corrélation avec le pronostic ainsi que l'évaluation oncogériatrique globale
A	Suivi et/ou pronostic	Connaitre les principes de la classification TNM, ses objectifs, les différentes méthodes d'évaluation
A	Suivi et/ou pronostic	Décrire les principaux facteurs pronostiques cliniques
B	Suivi et/ou pronostic	Connaitre les principaux facteurs pronostiques anatomopathologiques

I. Généralités

3 situations permettant d'aboutir au diagnostic de cancer :

- Dépistage organisé ou individuel
- Découverte fortuite (examen effectué pour une autre raison)
- Suspicion diagnostique

Savoir évoquer un cancer en présence de terrain prédisposant : exposition professionnelle ou personnelle (tabac, alcool, infections...); ATCD personnel ou familial de cancer (syndrome de prédisposition génétique ?).

II. Signes cliniques évocateurs

Ces signes s'intègrent dans 3 grands syndromes :

- Syndrome **tumoral** : en rapport avec la masse cancéreuse (primitive et métastases)
- Syndrome **paranéoplasique** : manifestations systémiques à distance du cancer par sécrétion pseudo-hormonale tumorale ou auto-immunité associée à la réponse immunitaire anti-tumorale
- Syndrome **cachectique et inflammatoire** : AEG (asthénie, anorexie, amaigrissement) en rapport avec un état inflammatoire chronique

A. Signes généraux

- AEG
- Dénutrition/sarcopénie
- Fièvre/sueurs nocturnes

B. Signes par organe

- Digestif : masse, douleur abdominale, transit, occlusion, hémorragie digestive, syndrome rectal (épreintes et ténésmes, PAS les suintements anaux), ascite, ictère
- Respiratoire : toux, dyspnée, douleur thoracique, épanchement pleural, hémoptysie, expectorations
- Neurologique : signes focaux, HTIC, compression médullaire ou de la queue de cheval
- Ostéo-articulaire : douleurs mécaniques ou inflammatoire, masse, fractures atraumatiques
- Hématologique : adénopathies (dures, fixées, indolores), hépatosplénomégalie, syndrome anémique ou hémorragique
- Urinaire : hématurie, symptômes du bas appareil urinaire, pneumaturie ou fécalurie (fistule rectovésicale), masse testiculaire, dysfonction érectile
- Vasculaire : MTEV (Syndrome de Trousseau), hémorragie (tumeurs hémorragique ou coagulopathie paranéoplasique)
- Cutané : règle ABCDE du mélanome, ulcération, douleur, nodule sous cutané, prurit...
- ORL : dysphonie, dysphagie, douleurs, masse, ulcération...

C. Syndromes paranéoplasiques

- MTEV = 1^{er} syndrome paranéoplasique (estomac, pancréas+++)
- Les syndromes paranéoplasiques régressent généralement avec le traitement du cancer.

Organe	Syndrome paranéoplasique	Mécanisme
Tout cancer	<ul style="list-style-type: none"> • MTEV (Trousseau) • CIVD • MAT • Fièvre (métastases hépatiques++) 	<ul style="list-style-type: none"> • IL-6++
Poumon	<ul style="list-style-type: none"> • SIADH • Cushing • Hypercalcémie • Ataxie cérébelleuse subaigue • Encéphalite limbique • Neuropathie sensitive (Denny-Brown) • Lambert Eaton • GEM • Dermato/polymyosite • Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie (douloureuse) • Hippocratisme digital (indolore) 	<ul style="list-style-type: none"> • ADH • ACTH • PTHrp • Ac anti-HU, anti-YO • Ac anti-HU, anti-NMDA • Ac anti-HU • Ac anti-canaux calciques • Ac des myosites (dont anti-TIF1 γ ++)
Sein	<ul style="list-style-type: none"> • Hypercalcémie • Ataxie cérébelleuse subaigue • Neuropathie sensitive (Denny-Brown) • Dermato/polymyosite • GEM 	
Ovaire	<ul style="list-style-type: none"> • Hypercalcémie • Ataxie cérébelleuse subaigue • Neuropathie sensitive (Denny-Brown) • Dermato/polymyosite • GEM 	
Rein	<ul style="list-style-type: none"> • Hypercalcémie • Polyglobulie • Syndrome de Stauffer (hépatomégalie+cholestase anictérique en l'absence de métastases) 	<ul style="list-style-type: none"> • EPO
Thymus	<ul style="list-style-type: none"> • Myasthénie • Anémie Hémolytique Auto-Immune • GEM 	<ul style="list-style-type: none"> • Ac anti-RAch (dont faible affinité), MuSK, LRP4
Tumeurs neuroendocrines	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome carcinoïde • Hypoglycémie • Zollinger-Ellison • Erythème nécrolytique migrateur 	<ul style="list-style-type: none"> • Sérotonine, 5-HIAA • Insuline • Gastrine • Glucagon
Pancréas	<ul style="list-style-type: none"> • Panniculite de Weber-Christian 	<ul style="list-style-type: none"> • Lipase
SNC	<ul style="list-style-type: none"> • SIADH 	
Tumeurs germinales	<ul style="list-style-type: none"> • Gynécomastie 	<ul style="list-style-type: none"> • hCG totale (PAS que la fraction béta)
Carcinome Hépatocellulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Polyglobulie • Hypoglycémie • Hypercalcémie 	
Lymphome	<ul style="list-style-type: none"> • SIADH • GEM • Lésions Glomérulaires Minimales • Hippocratisme digital 	
Estomac	<ul style="list-style-type: none"> • GEM 	
Colon	<ul style="list-style-type: none"> • GEM 	
Mélanome	<ul style="list-style-type: none"> • GEM 	

III. Signes paracliniques évocateurs

A. Biologie

- Syndrome inflammatoire
- Hydroélectrolytique et rénale : hyponatrémie (SIADH), hypercalcémie (PTHrp/métastases osseuses), syndrome de lyse (hyperphosphorémie, hyperkaliémie, hyperuricémie, hyperLDH, hypocalcémie), insuffisance rénale (obstructive, MAT, syndrome de lyse, glomérulopathie paranéoplasique)
- Hépatique : cholestase, ictère, cytolyse, hypoglycémie
- Hématologique : anémie, lymphopénie, leucocytose, thrombocytose (inflammation), pancytopenie (envahissement médullaire)
- Dénutrition biologique (baisse de l'albumine/préalbumine)
-

B. Imagerie/endoscopie

Identification d'un syndrome de masse.

IV. Confirmation diagnostique (anatomopathologie)

Le diagnostic de certitude d'un cancer est anatomopathologique (analyses cytologique ou histologique faites sur primitif ou sur métastases). Il a un intérêt triple :

- Diagnostic : confirmation, distinction tumeur bénigne/maligne, identification du tissu d'origine
- Pronostic : invasion, différenciation, mitose, grade, facteurs moléculaires pronostiques
- Théranostic : identification d'anomalies moléculaires permettant un traitement ciblé

B

A. Nomenclature : types histologiques

Selon le tissu d'origine de la tumeur, on distingue :

- Carcinome : origine épithéliale glandulaire (= adénocarcinome) ou malpighien (= carcinome épidermoïde)
- Sarcome : tissu conjonctif
- Mélanome : mélanocytes
- Gliome/astrocytome/neurinome/épendymome... : tissu neurologique
-

Tumeur	Types histologiques les plus fréquents
Sein	Carcinome canalaire (= carcinome non spécifique); carcinome lobulaire
Prostate	ADK
Poumon	ADK; CE; carcinome neuroendocrine à petites cellules
Colorectal	ADK lieberkühnien
Pancréas	ADK; TNE
Estomac	ADK
Foie	Carcinome Hépatocellulaire
Voies biliaires	Cholangiocarcinome
Œsophage	CE; ADK
Grêle	ADK; TNE
Anus	CE