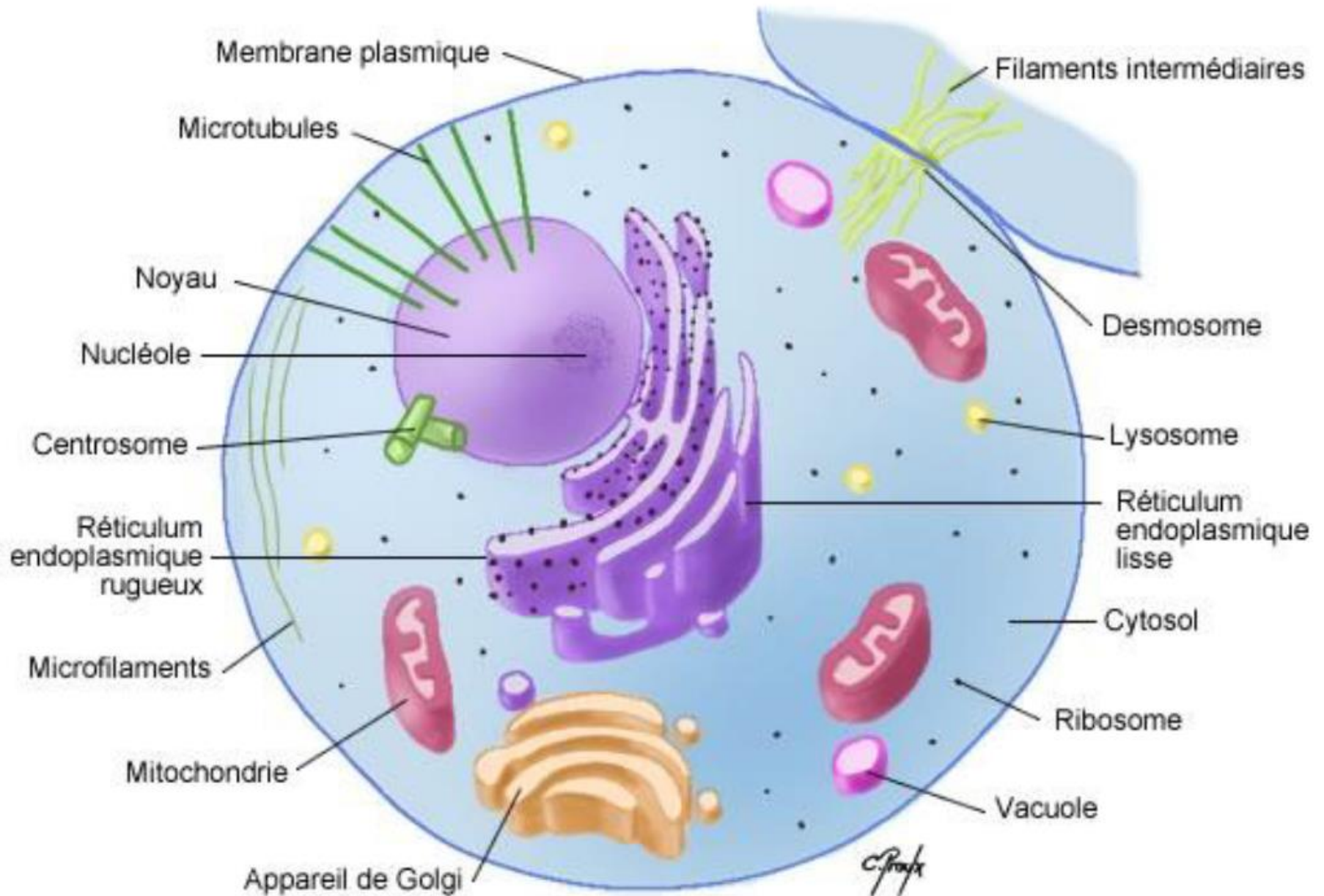


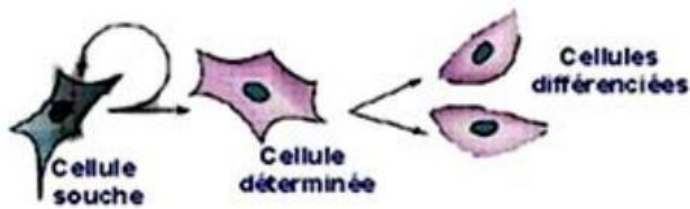
Cancérologie générale

Cancérogénèse, oncogénétique

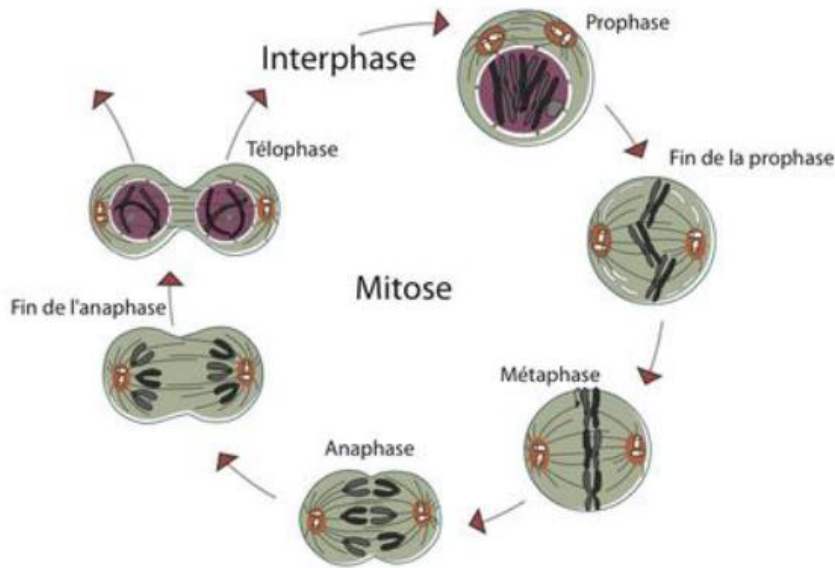
REMEMBER



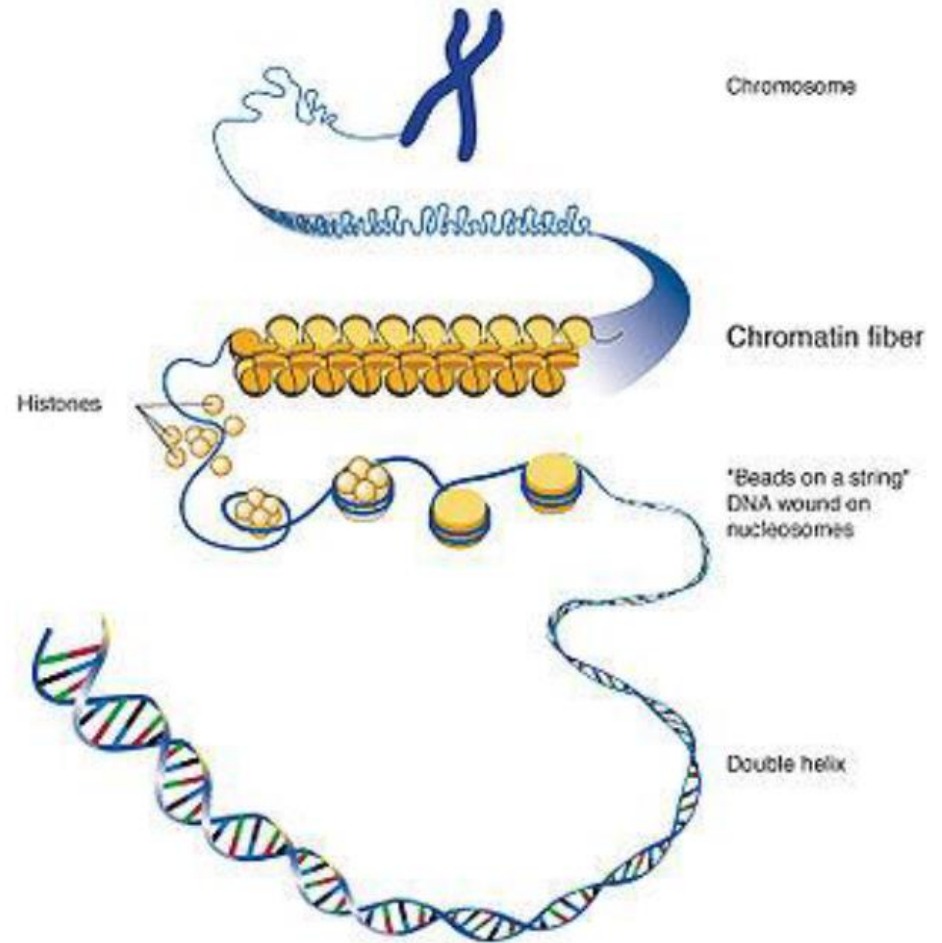
REMEMBER



6×10^{13} Cellules
Cellule: 10-100 microns



23 paires de chromosomes
ADN: 2m par cellules



REMEMBER

Division cellulaire : deux cellules filles identiques

- Milliers de changements de séquences dans l'ADN d'une cellule humaine / jour dus:
- chaleur
 - accidents du métabolisme
 - radiations de toutes sortes
 - exposition à des toxiques de l'environnement

Seulement quelques uns s'accumulent sous forme de mutations

- Fréquences des erreurs :
- Changement d'1 paire de base sur 10^9 pb pour chaque génération de cellules
= 1 gène de 10^3 pb subirait une modification toutes les 10^6 générations de cellules

→ Systèmes de REPARATION
→ APOPTOSE

REMEMBER

Comment une cellule fonctionne pour s'adapter à son environnement?



REMEMBER

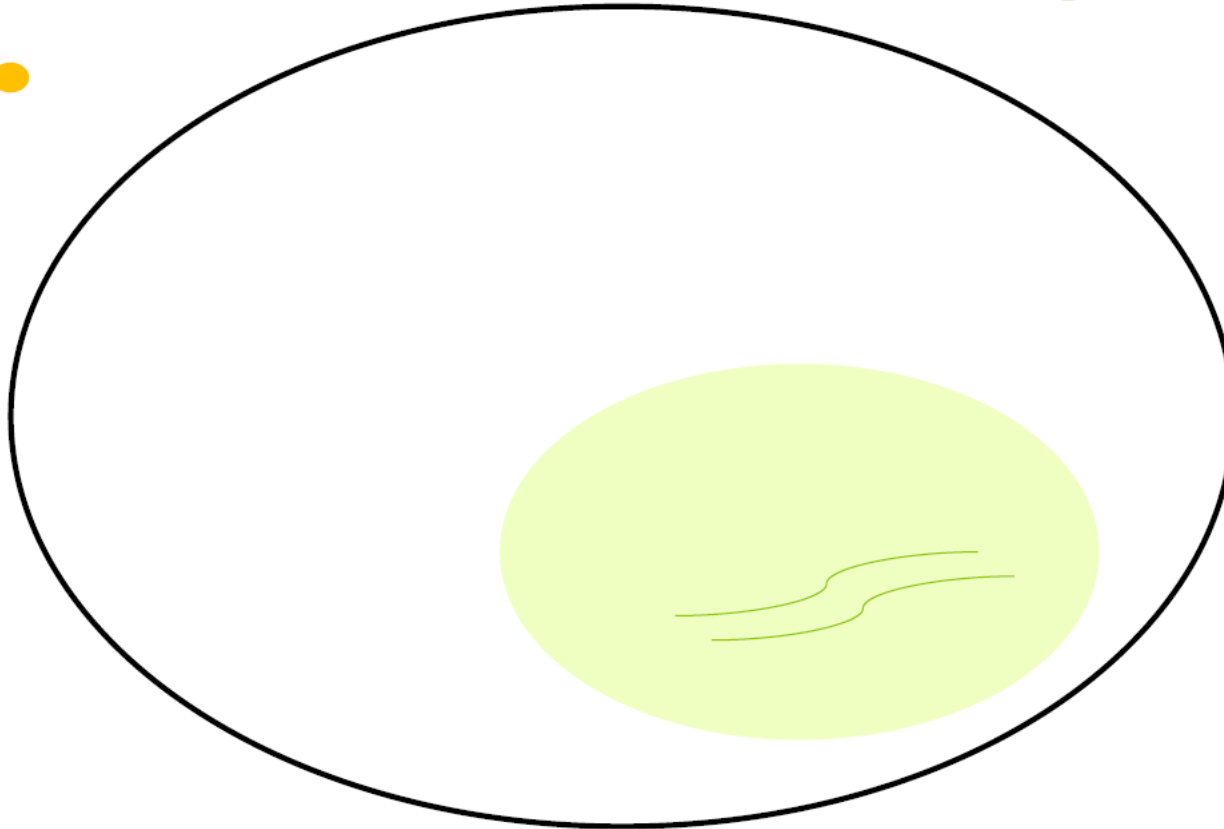
Comment une cellule fonctionne pour s'adapter à son environnement?

Facteurs de croissance

EGF



Liaison ligand-recepteur

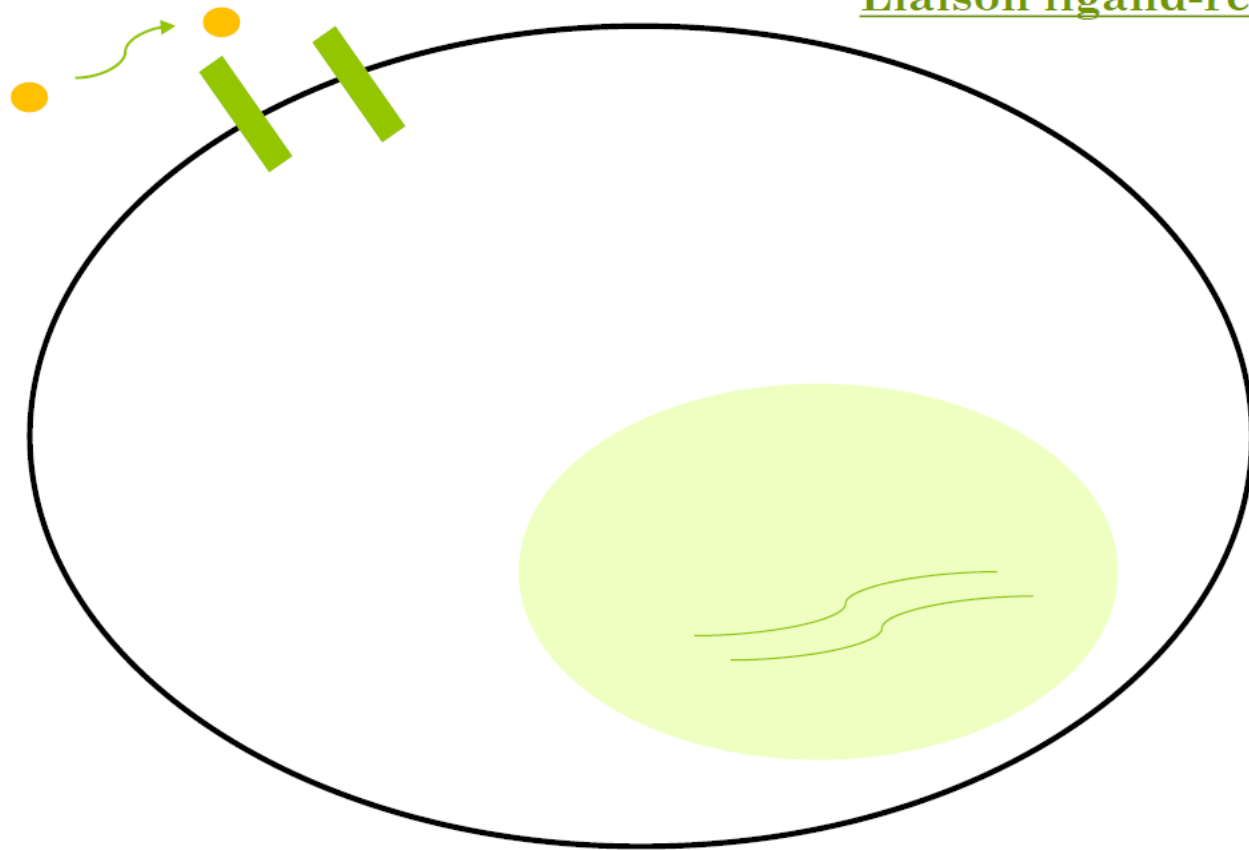


REMEMBER

Comment une cellule fonctionne pour s'adapter à son environnement?

Facteurs de croissance

EGF



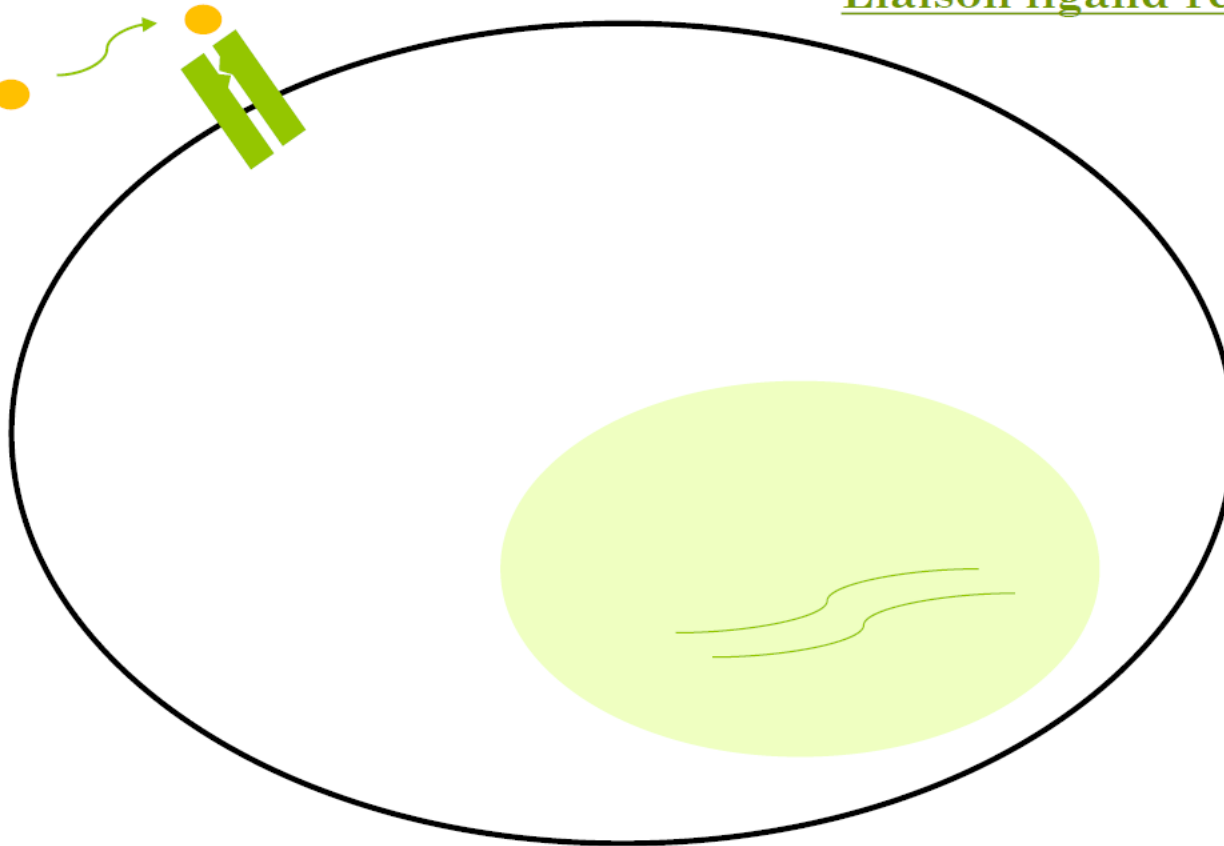
Liaison ligand-recepteur

REMEMBER

Comment une cellule fonctionne pour s'adapter à son environnement?

Facteurs de croissance

EGF



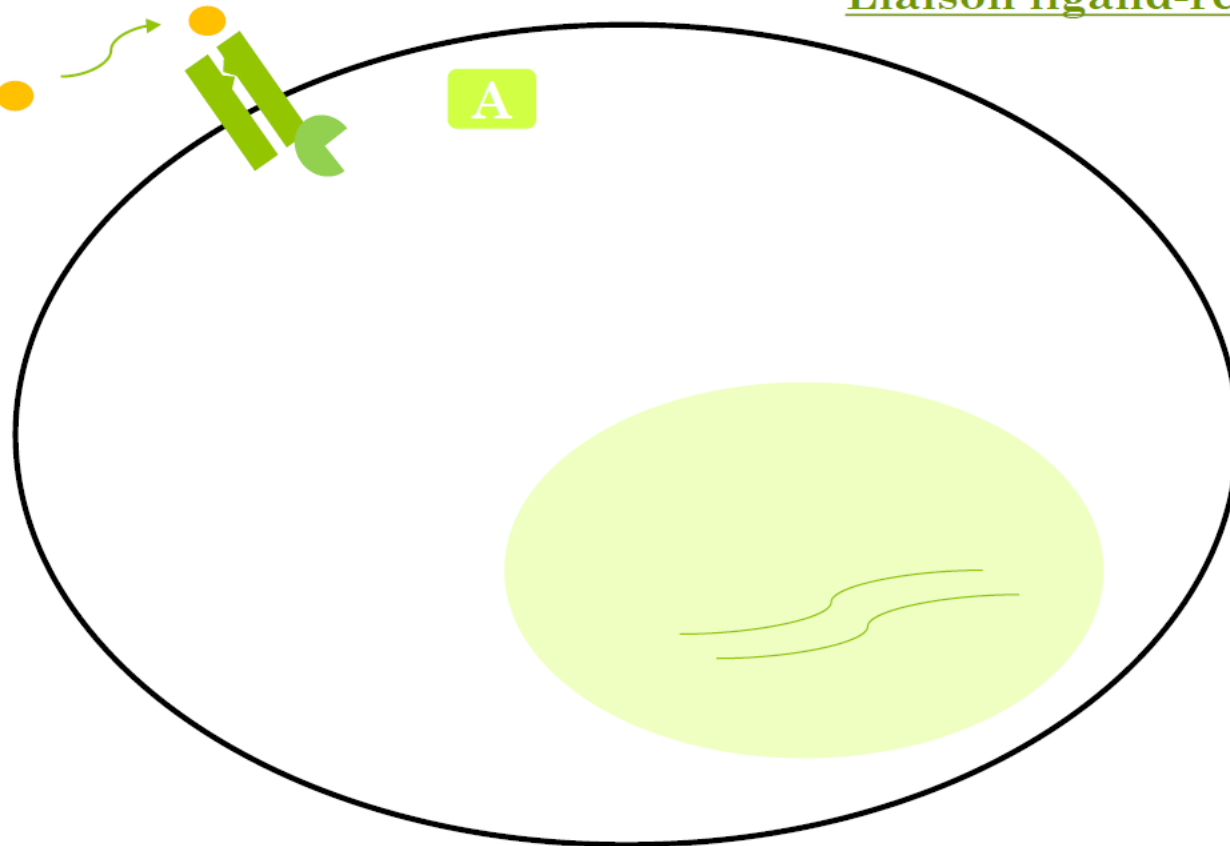
Liaison ligand-recepteur

REMEMBER

Comment une cellule fonctionne pour s'adapter à son environnement?

Facteurs de croissance

EGF



Liaison ligand-recepteur

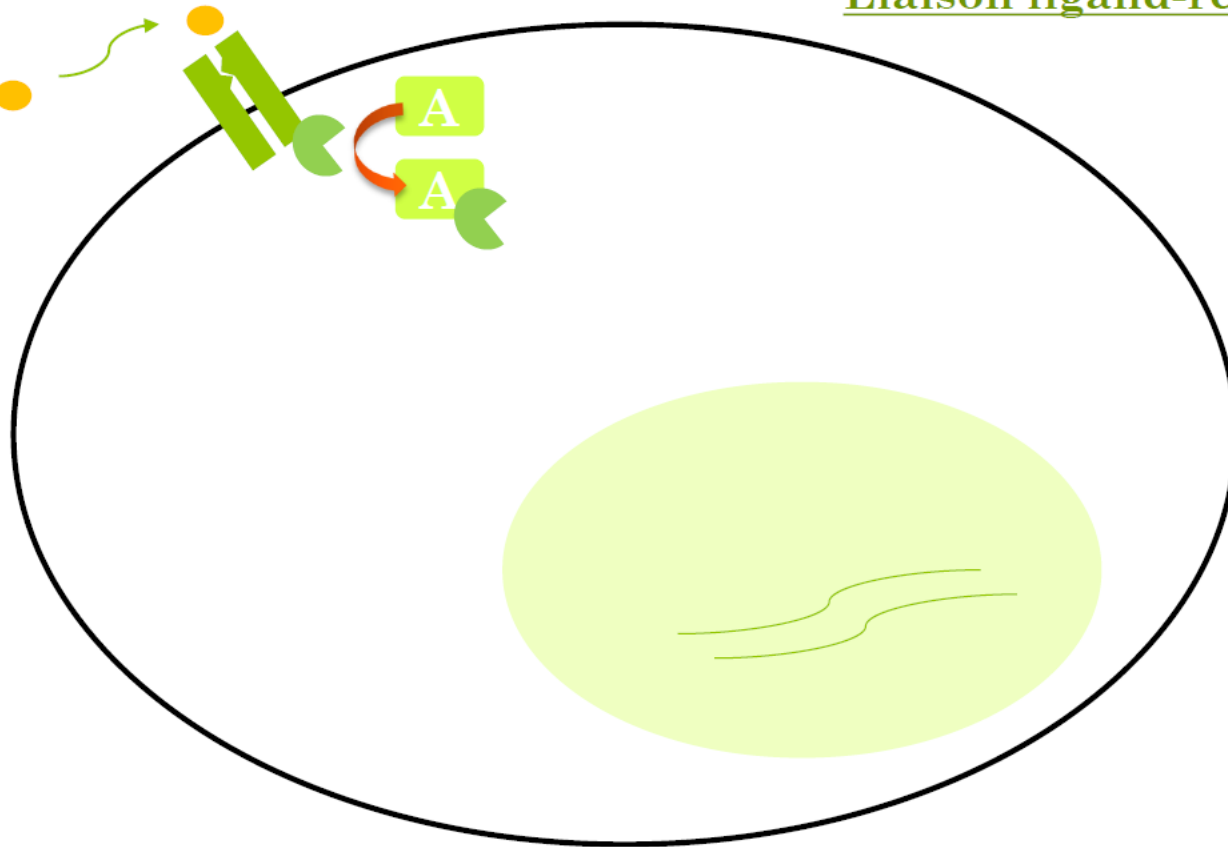
REMEMBER

Comment une cellule fonctionne pour s'adapter à son environnement?

Facteurs de croissance

Liaison ligand-recepteur

EGF

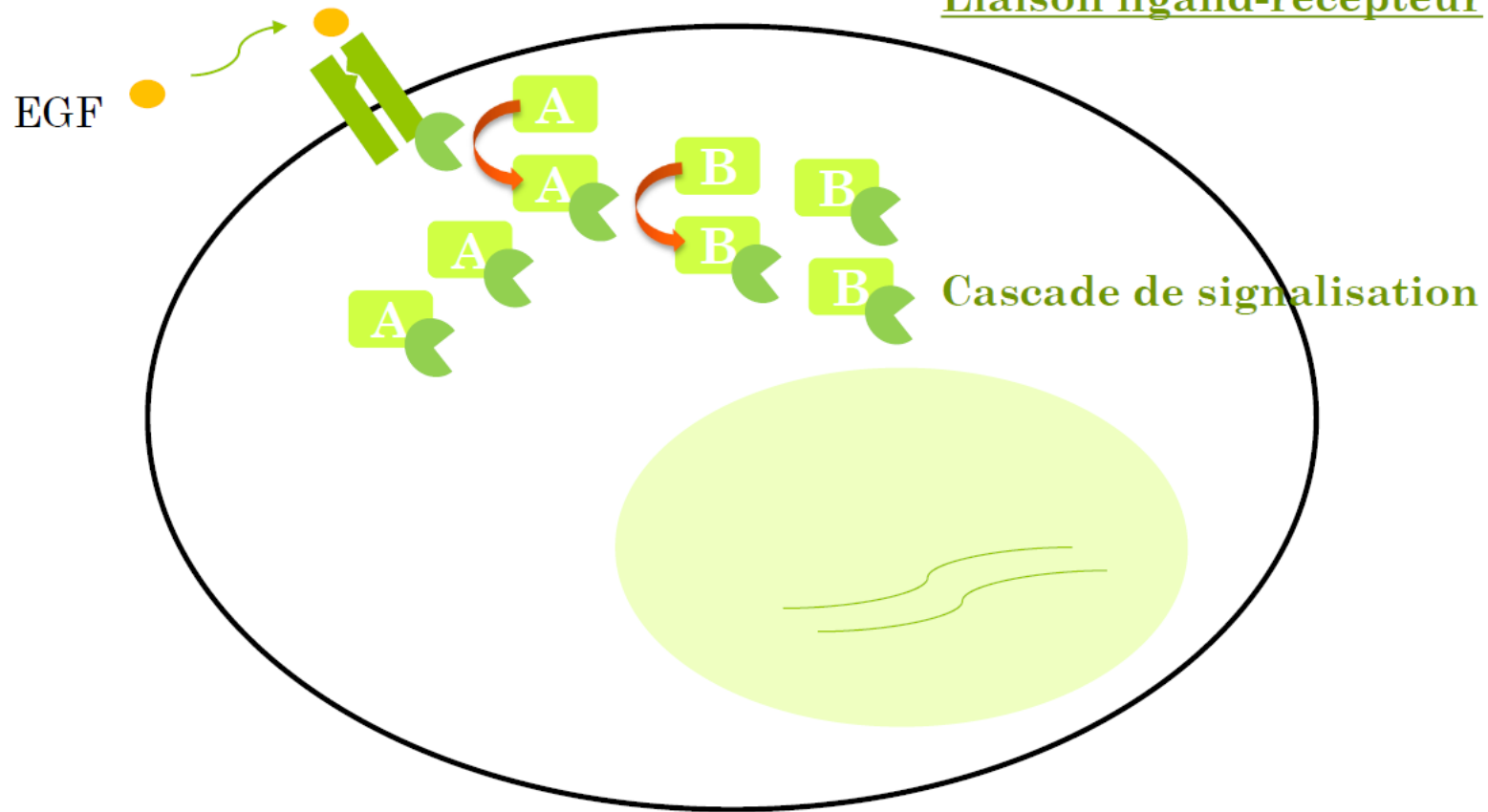


REMEMBER

Comment une cellule fonctionne pour s'adapter à son environnement?

Facteurs de croissance

Liaison ligand-recepteur

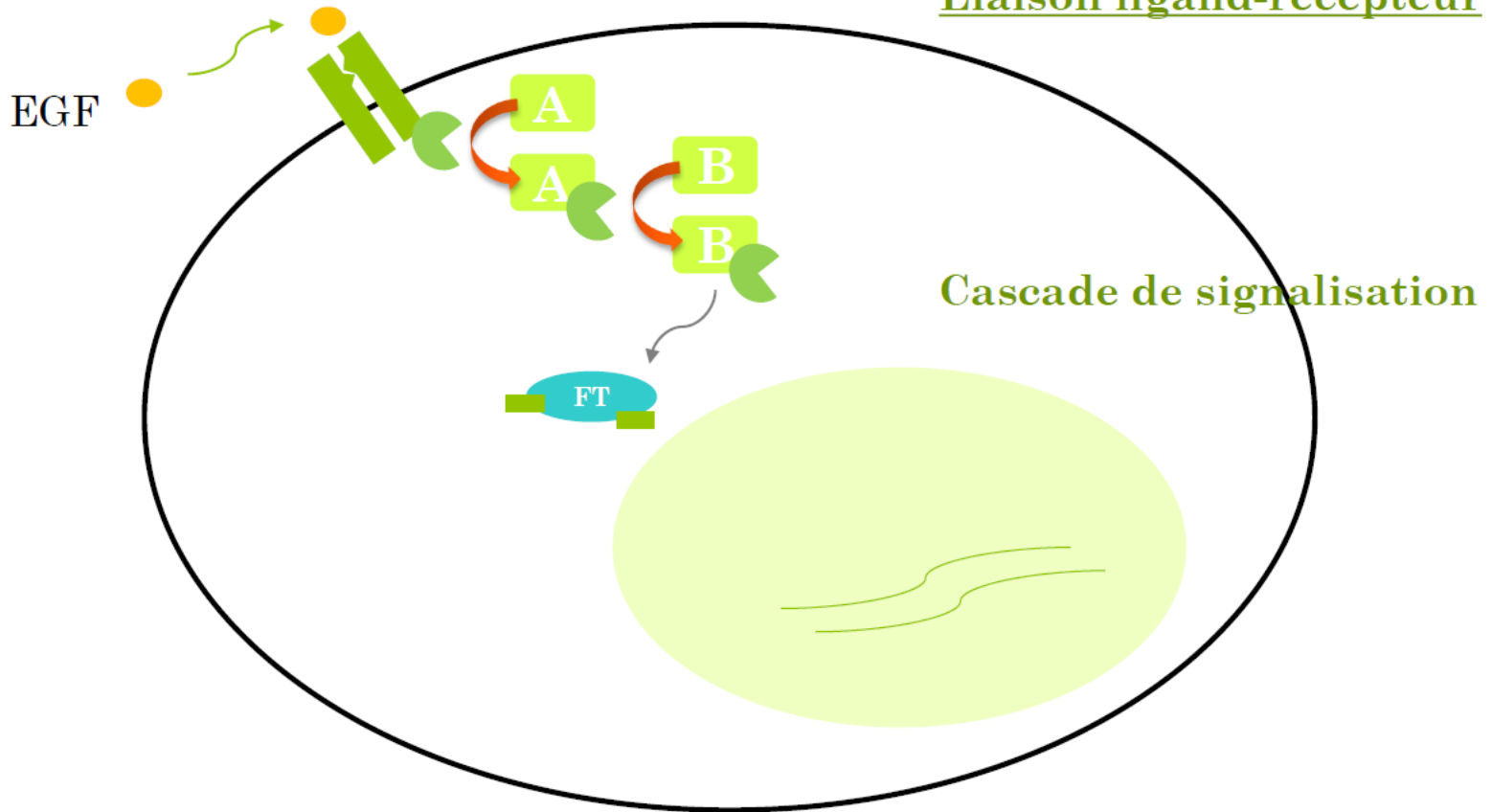


Cascade de signalisation

REMEMBER

Comment une cellule fonctionne pour s'adapter à son environnement?

Facteurs de croissance

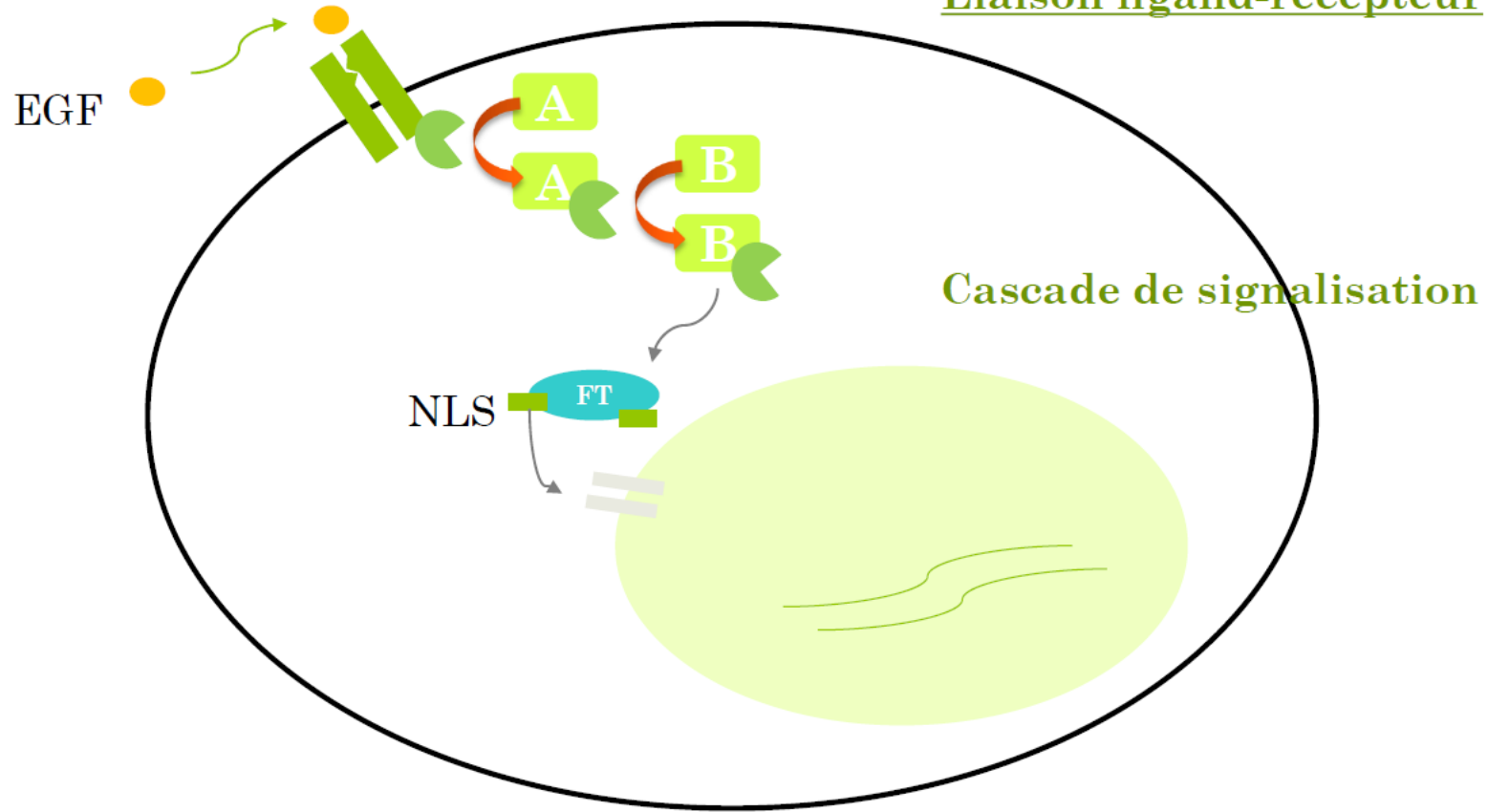


REMEMBER

Comment une cellule fonctionne pour s'adapter à son environnement?

Facteurs de croissance

Liaison ligand-recepteur

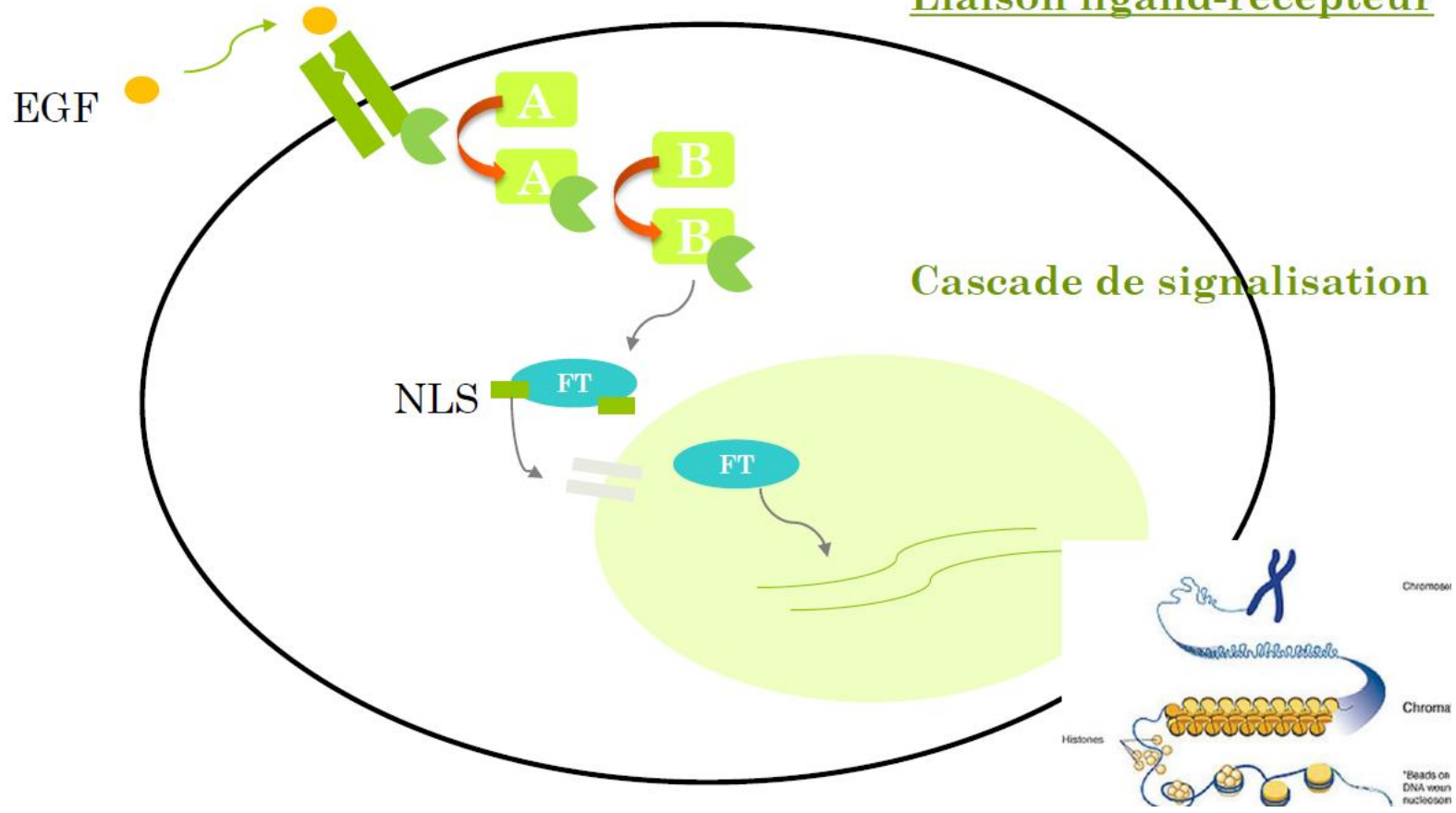


REMEMBER

Comment une cellule fonctionne pour s'adapter à son environnement?

Facteurs de croissance

Liaison ligand-recepteur



Cascade de signalisation

Chromosom

Chromatide

Histones

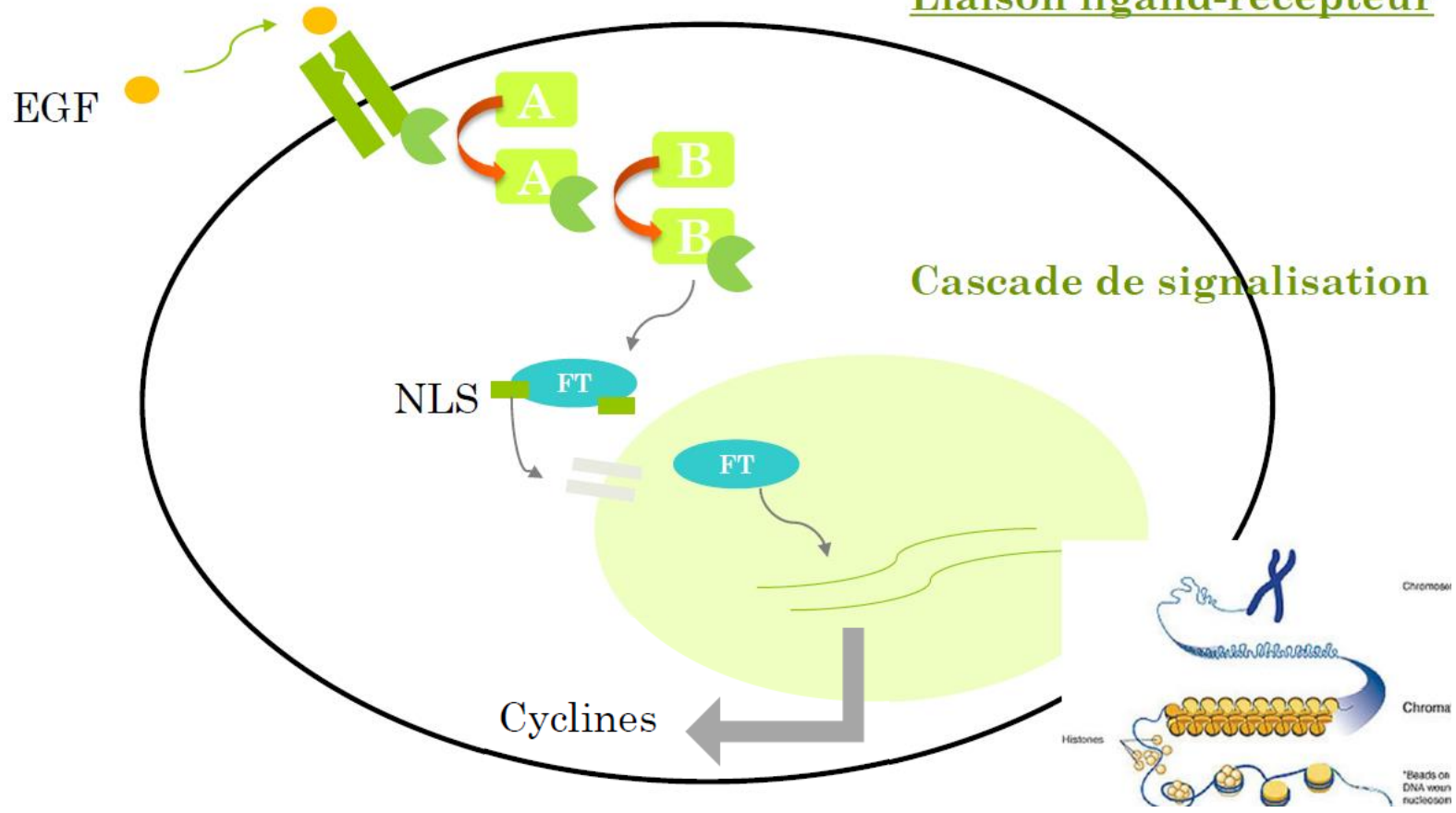
*Beads on DNA voorn nucleosom

REMEMBER

Comment une cellule fonctionne pour s'adapter à son environnement?

Facteurs de croissance

Liaison ligand-recepteur



Cascade de signalisation

NLS

FT

FT

Cyclines

Chromosom

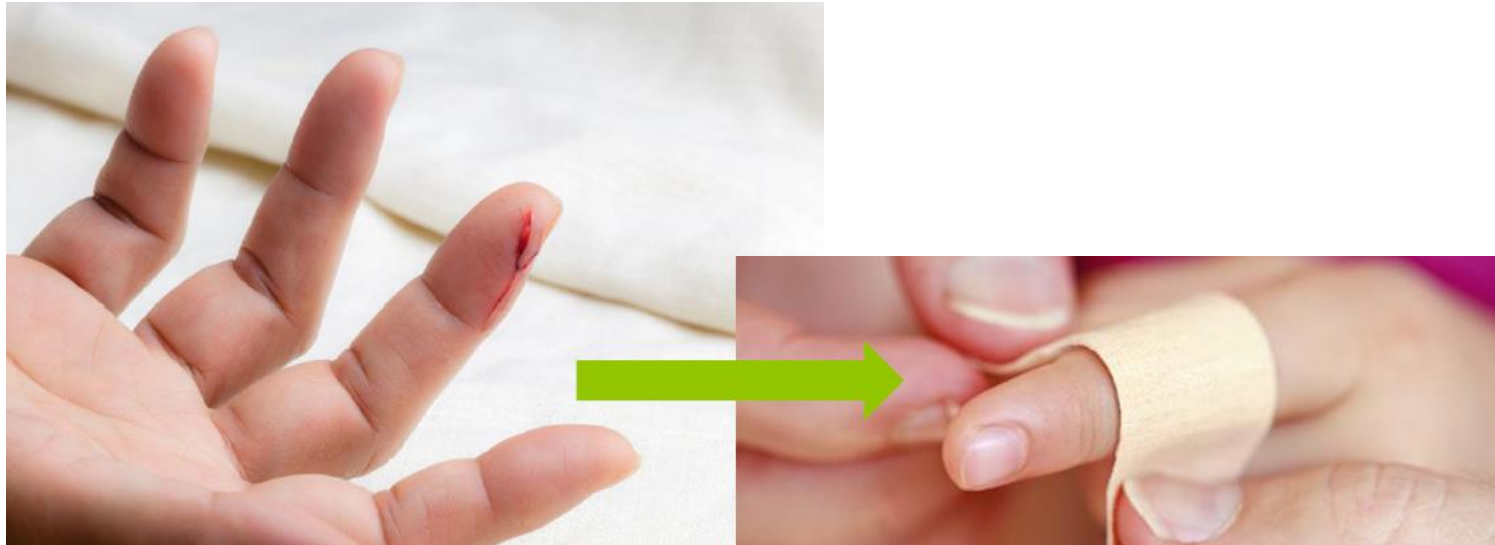
Chroma

Histones

*Beads on DNA upon nucleosome

REMEMBER

Comment une cellule fonctionne pour s'adapter à son environnement?



Qu'est-ce qu'une cellule cancéreuse?



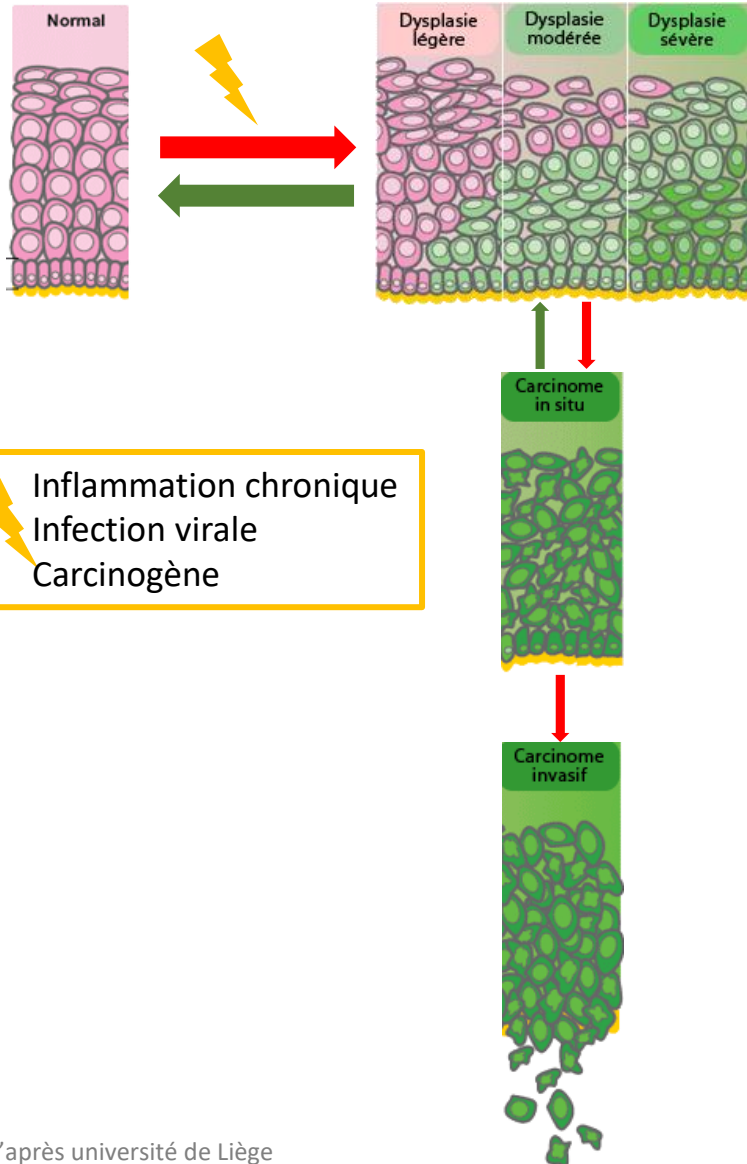
Qu'est-ce qu'une cellule cancéreuse?

C'est une cellule qui devient totalement indisciplinée, suite à une agression ou un dommage et liée à une **modification de la structure d'un gène ; c'est ce qu'on appelle une « mutation »**.



Processus MULTI-ETAPES

- **Initiation** = lésion irréversible et transmissible de l'ADN induite par un facteur carcinogène (physique, chimique, viral)
- **Promotion** = exposition prolongée, répétée ou continue, qui entretient et stabilise la lésion initiée → expansion clonale de cellules pré-tumorales
- **Progression** = acquisition capacités prolifération/survie, perte différenciation, acquisition capacité invasion locale et dissémination à distance



Dysplasie

= Ano prolifération et différenciation cellulaire
Ano architecture tissu et ano cytologiques
Définie par sa sévérité

Carcinome *in situ*

= + ano organisation cellules entre elles
SANS franchissement de la mb basale

Carcinome invasif

= franchissement de la mb basale et envahissement
tissu conjonctif sous jacent
Croissance tumorale nécessite néo-angiogénèse

- **Prédisposition** = pathologie associée à un risque accru de développer une lésion cancéreuse

MICI

- **Lésion précancéreuse** = lésion histologique associée à un risque élevé de survenue de cancer

Polype adénomateux colon/rectum



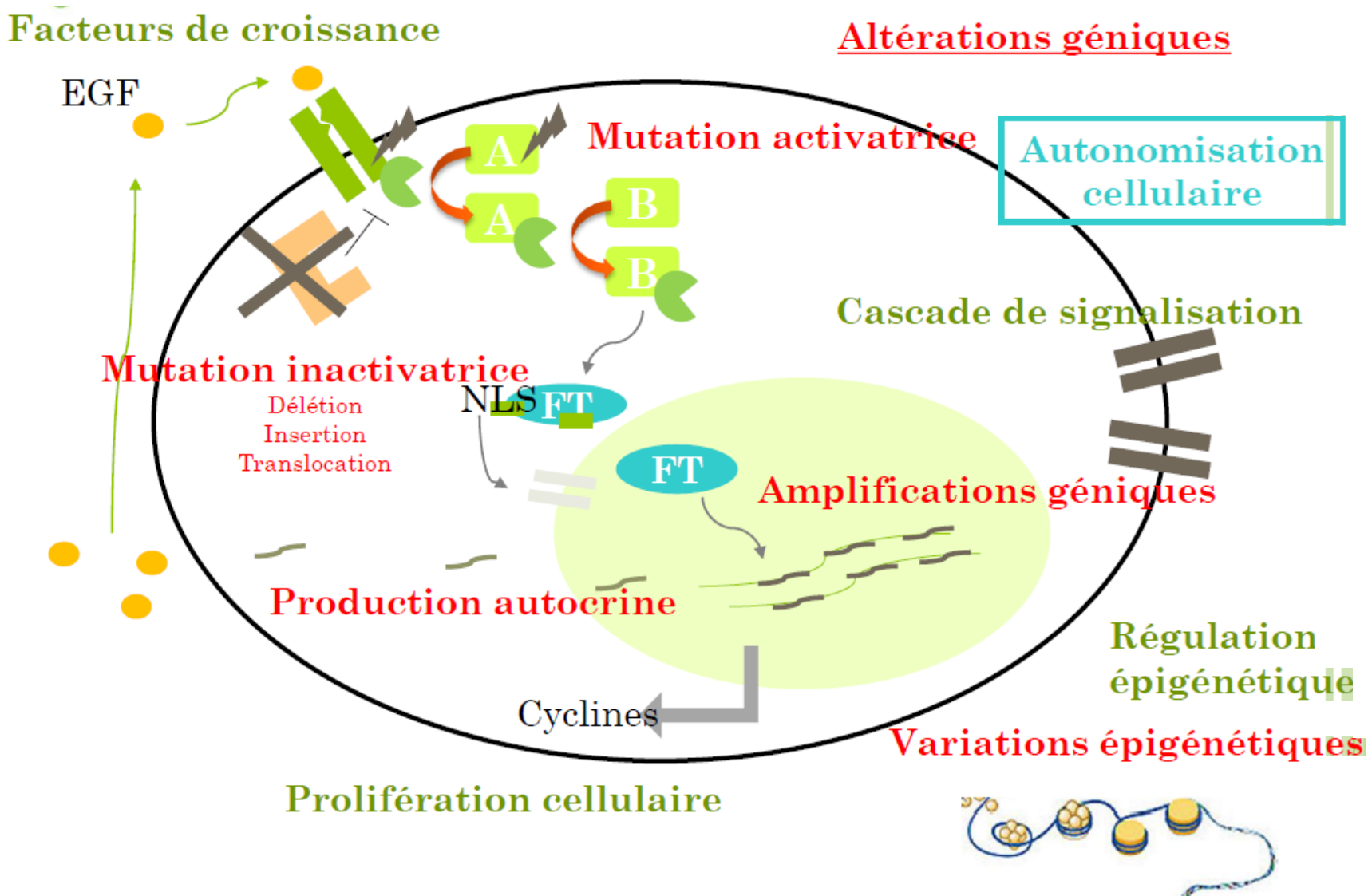
Indépendance envers les
signaux de prolifération

Insensibilité envers les
signaux antiprolifératifs

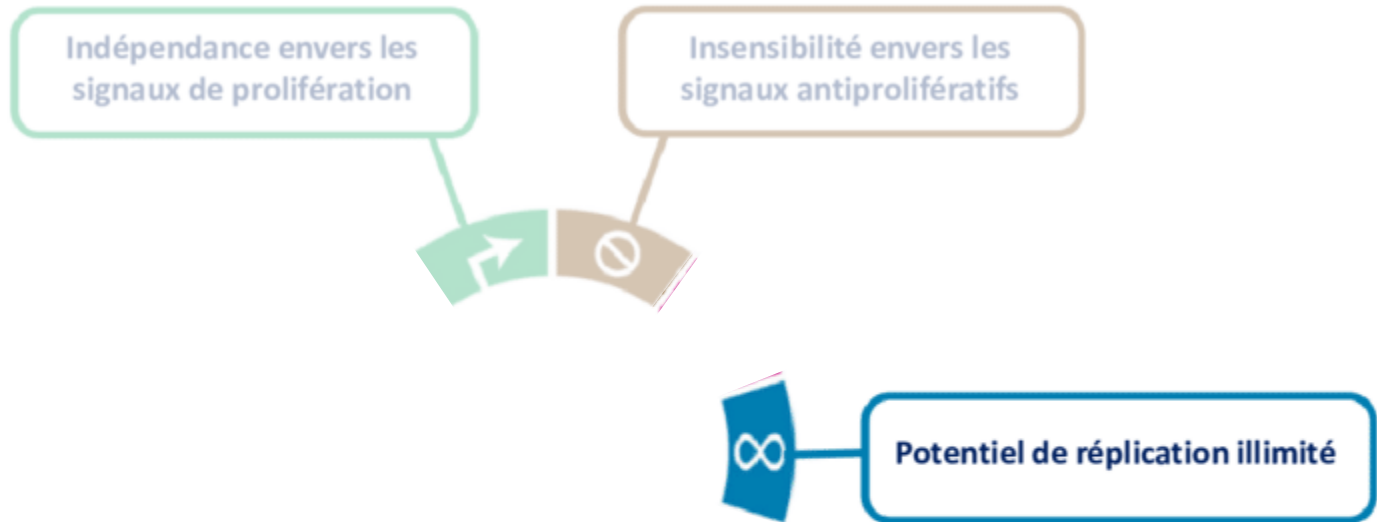


Caractéristiques des cellules cancéreuses

Indépendance signaux de prolifération

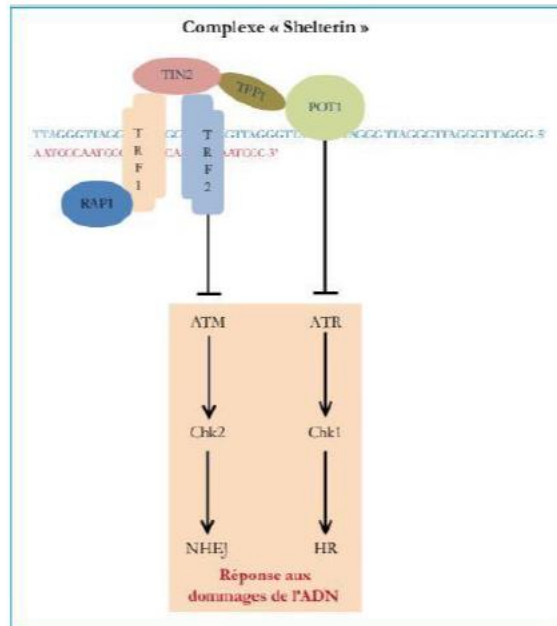


Caractéristiques des cellules cancéreuses



Caractéristiques des cellules cancéreuses

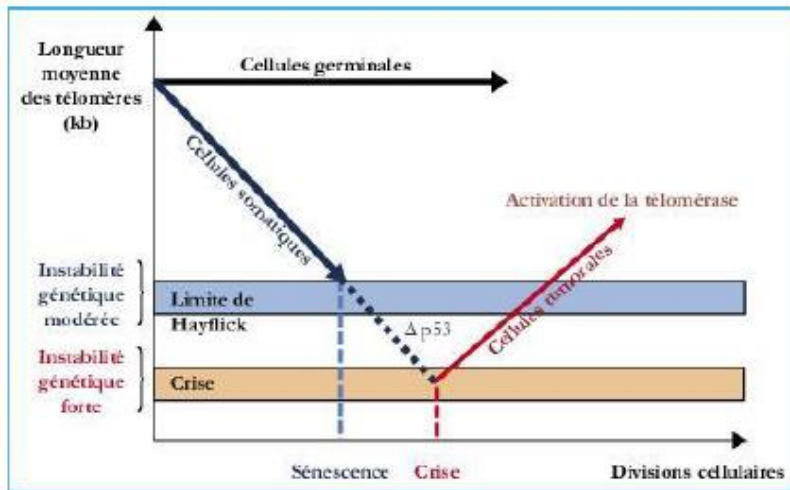
Potentiel de réplication illimité



TTAGGGTTAGGG...

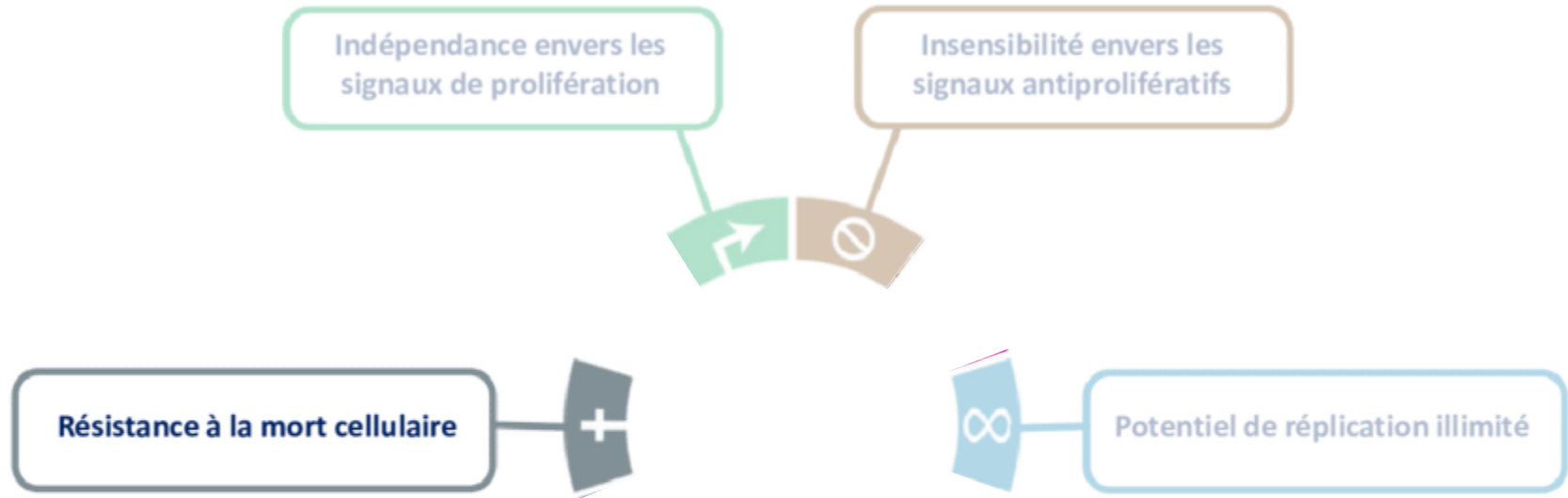
Potentiel de réplication illimité

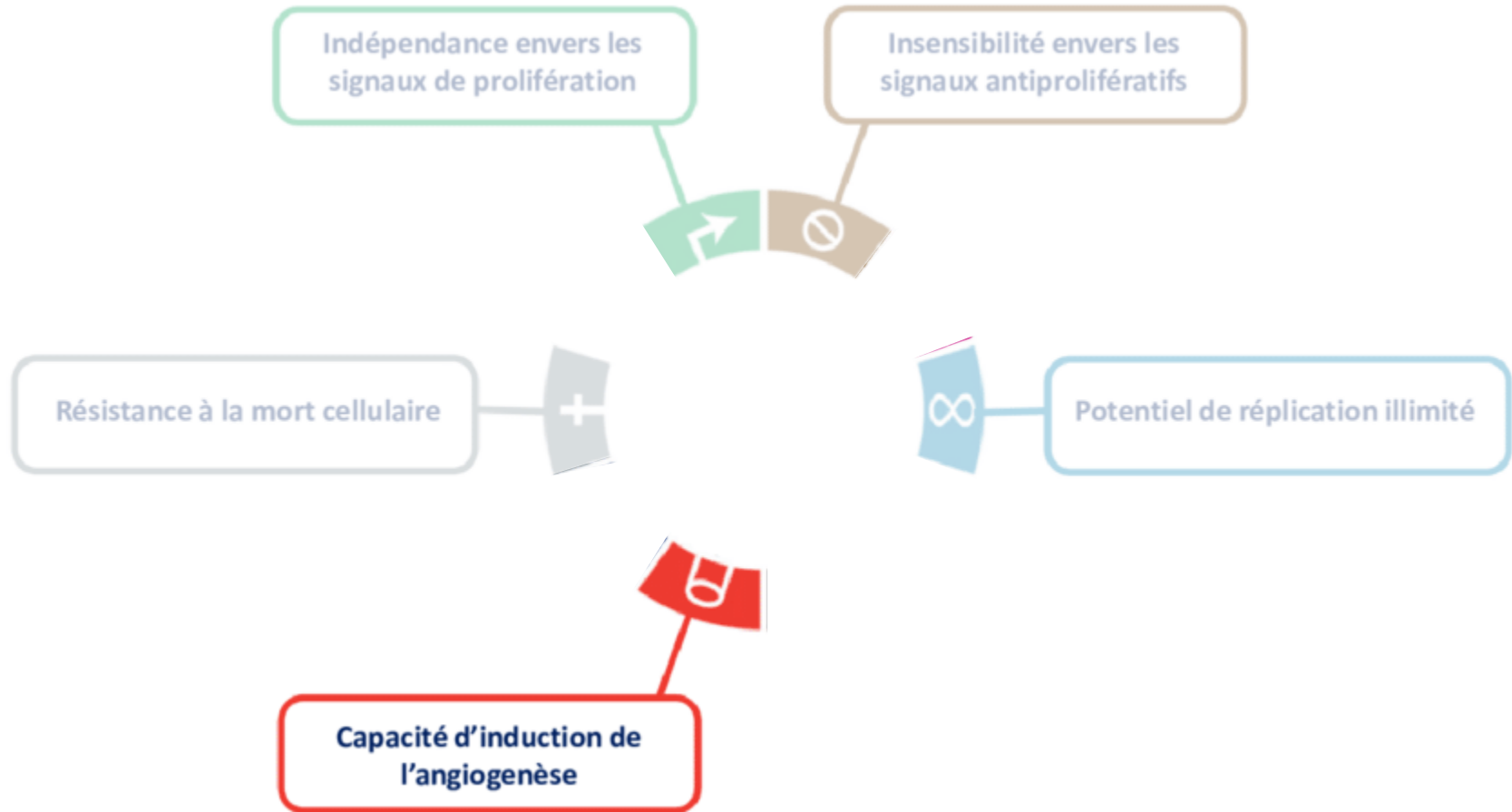
Maintien de la longueur des télomères



Activité Télomérase

- Par recombinaison homologue: mutations de **ATRX** ou **DAXX**
Sarcomes, TNE pancréas, T cérébrales
Plus rarement: colon, prostate, sein, poumon ou pancréas
- Par mutation du **promoteur de TERT**
Plus fréquent dans T non épithéliales





Capacité induction angiogénèse

Phase Dormante

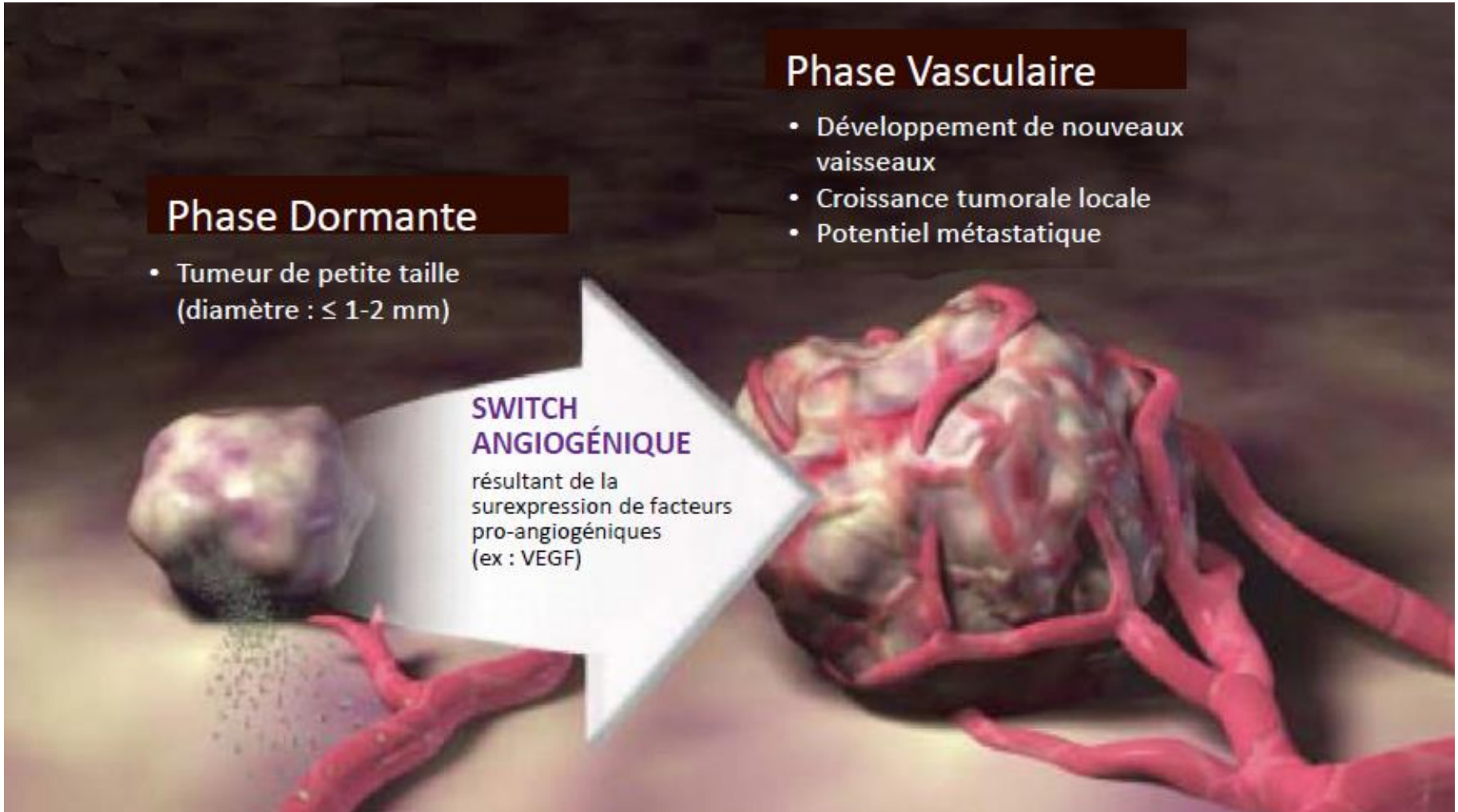
- Tumeur de petite taille (diamètre : $\leq 1-2$ mm)

SWITCH ANGIOGÉNIQUE

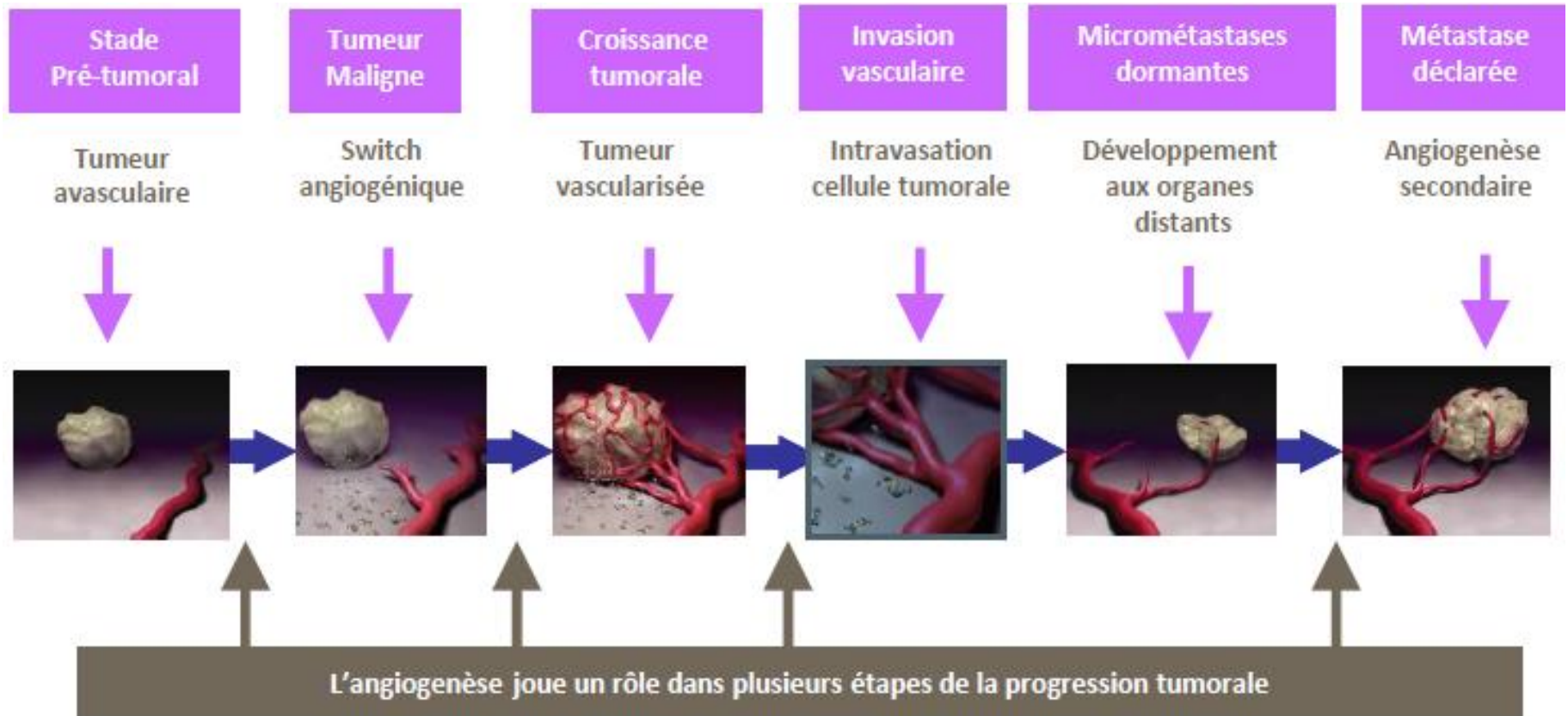
résultant de la surexpression de facteurs pro-angiogéniques (ex : VEGF)

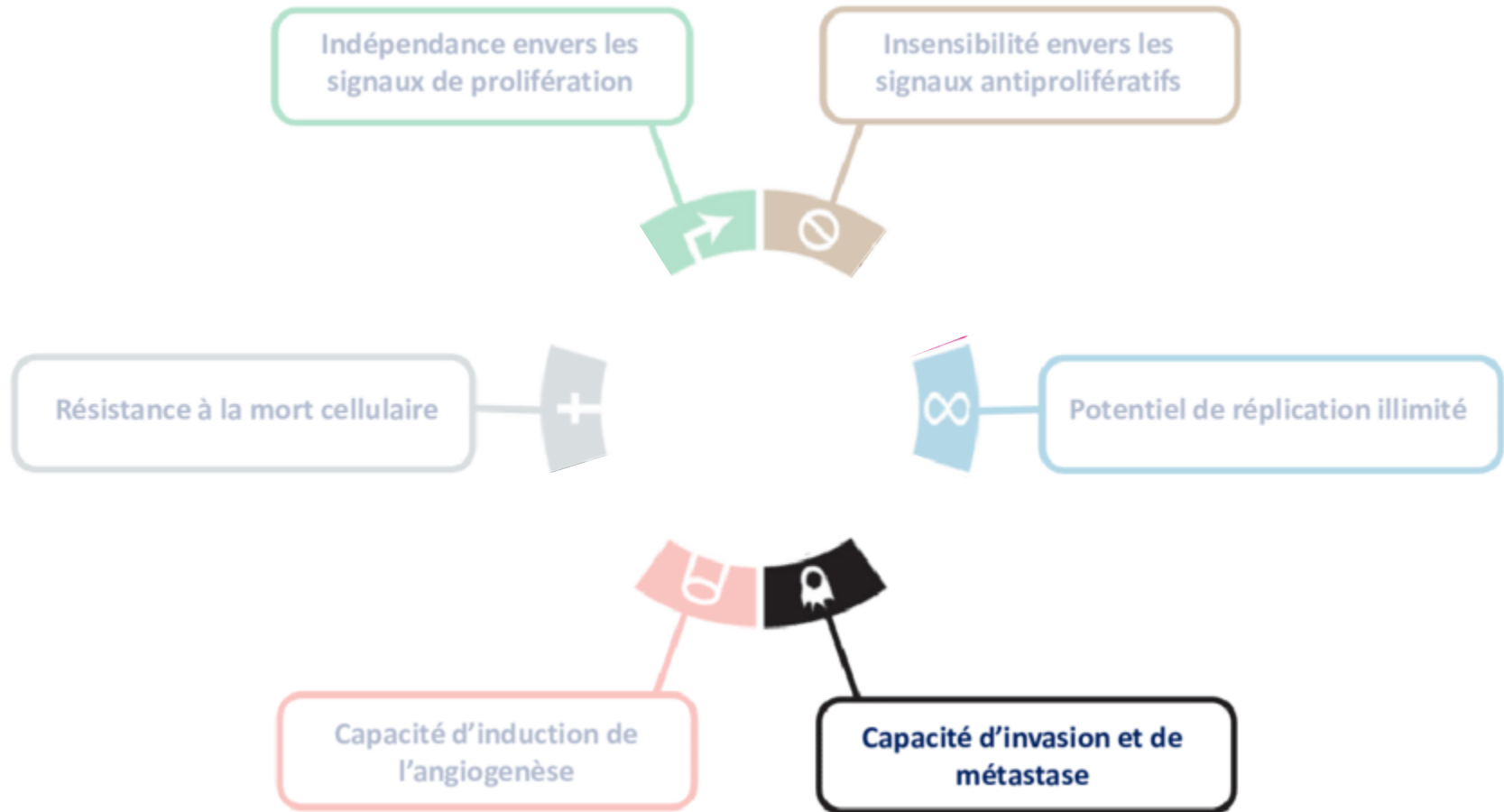
Phase Vasculaire

- Développement de nouveaux vaisseaux
- Croissance tumorale locale
- Potentiel métastatique



Capacité induction angiogénèse





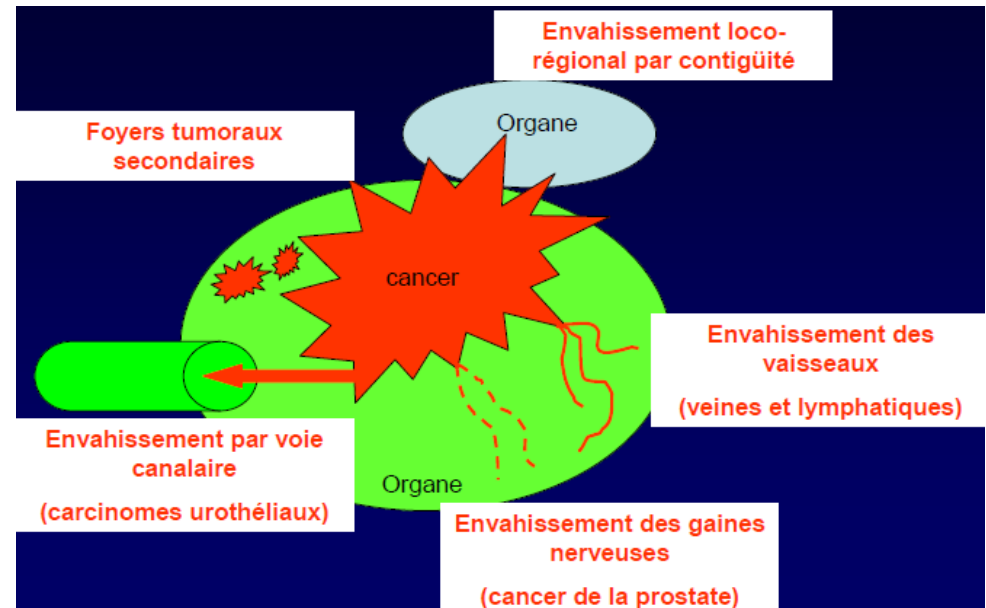
Capacité invasion et métastase

Invasion loco-régionale

- Tissus adjacents par contiguïté
- Vaisseaux sanguin et lymphatique
- Gaines nerveuses

Dissémination métastatique

- Voie lymphatique
- Voie sanguine
- Voie intra-canaulaire / intra-cavitaire



Capacité invasion et métastase

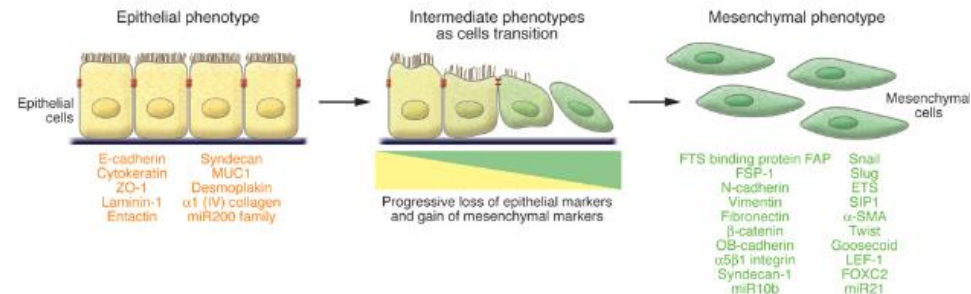
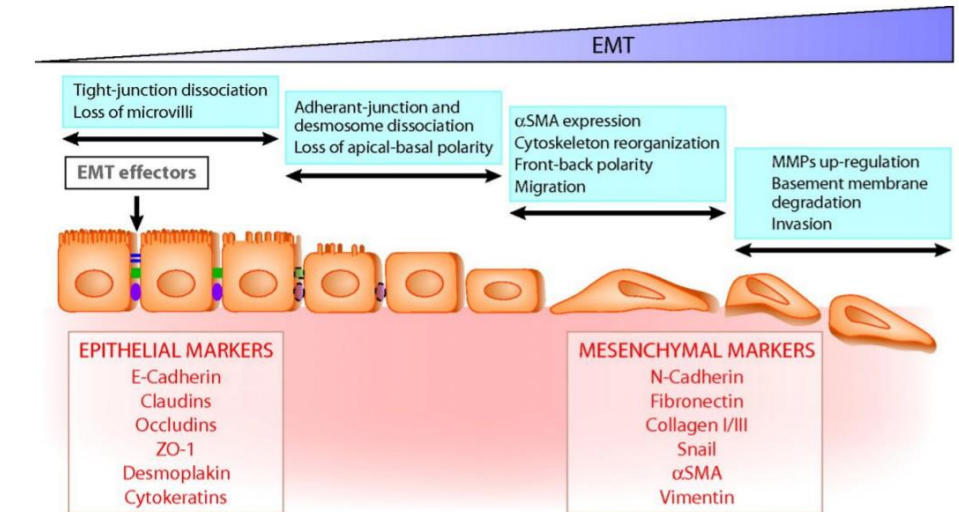
Transition épithélio-mésenchymateuse

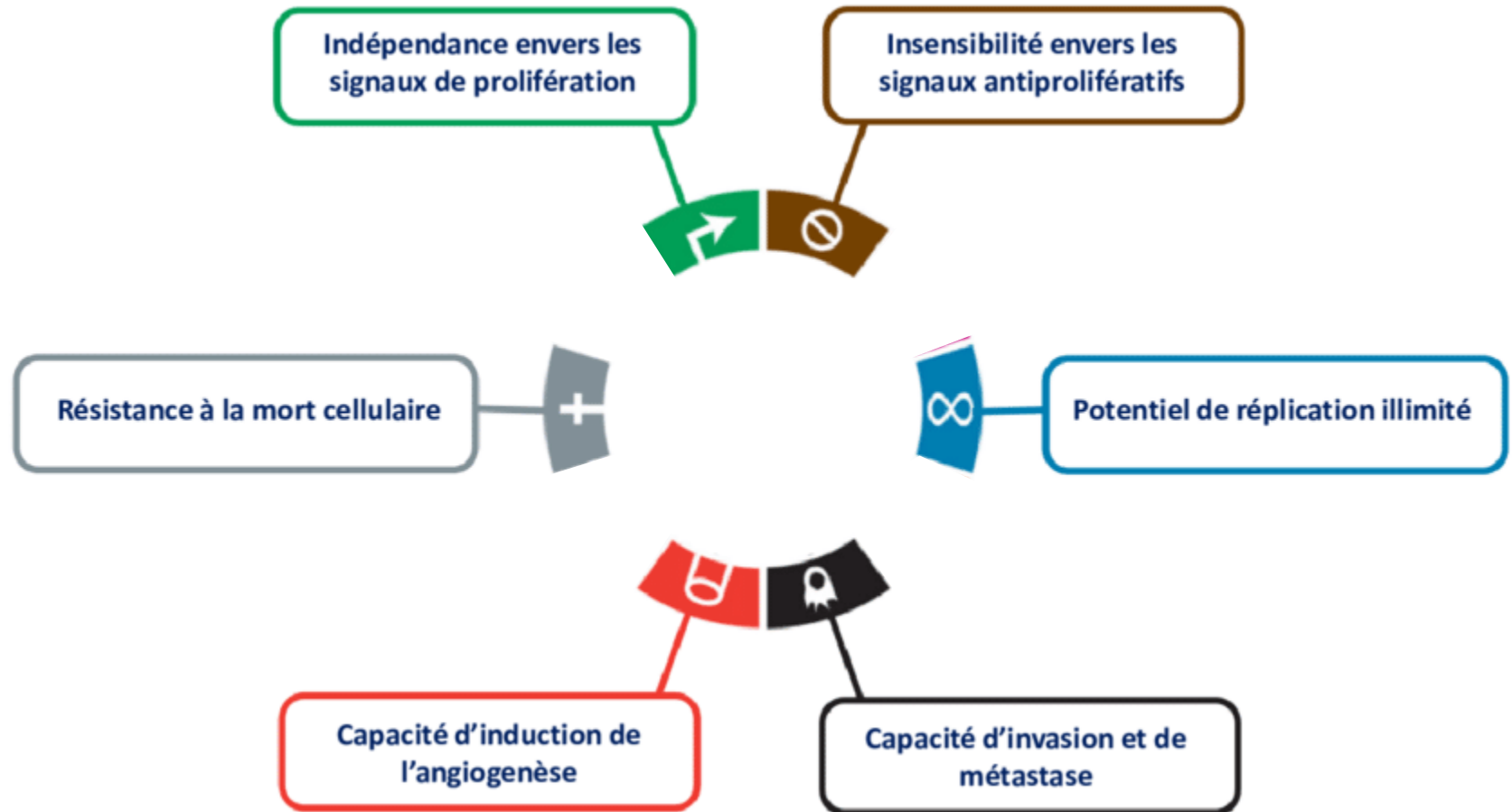
- Physiologique
- Etat transitoire
- Réversible

- **Perte caractéristiques épithéliales**
(cellules polarisés, adhérentes...)

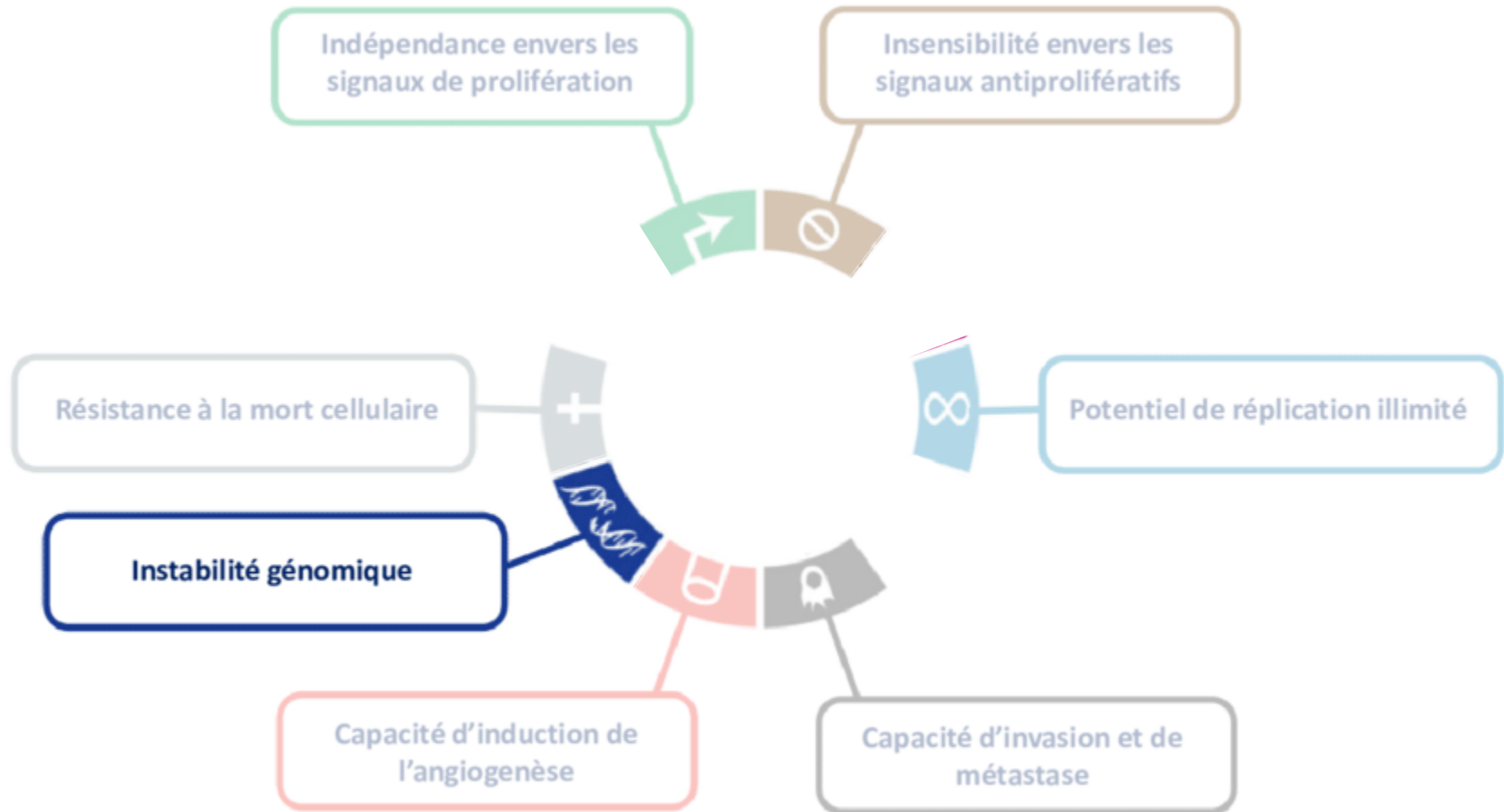
- **Acquisition caractéristiques mésenchymateuse**
(mobilité, formation MEC...)

➔ Développement METASTASES

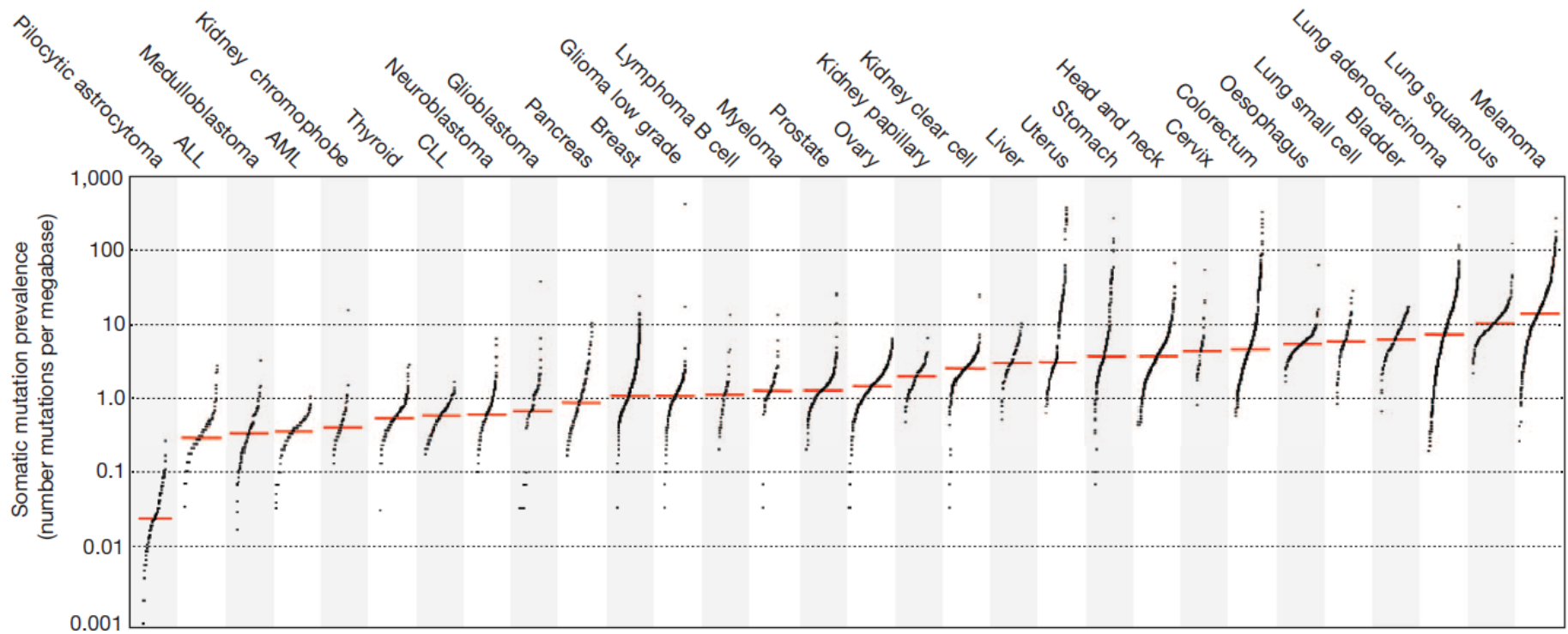


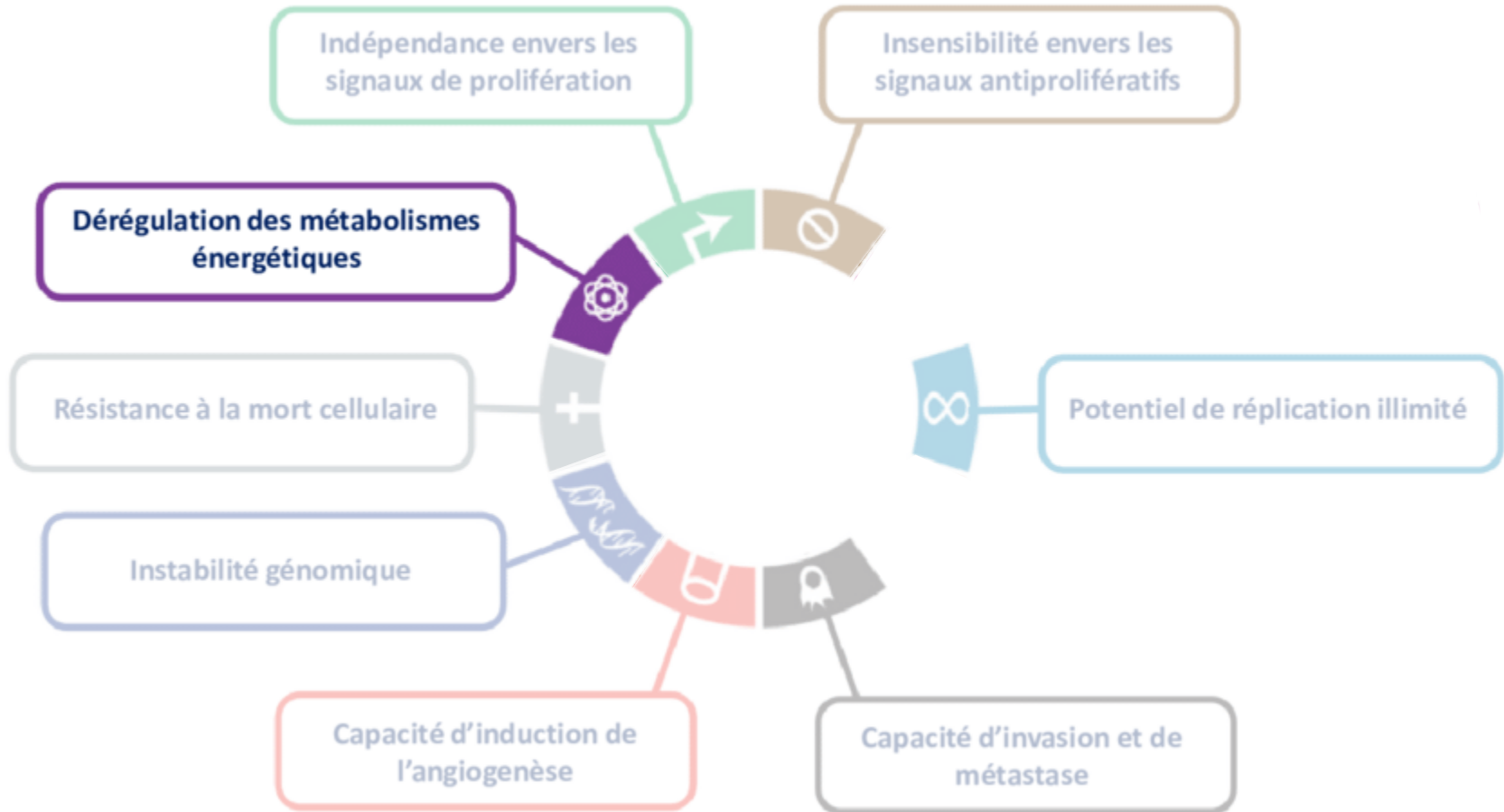


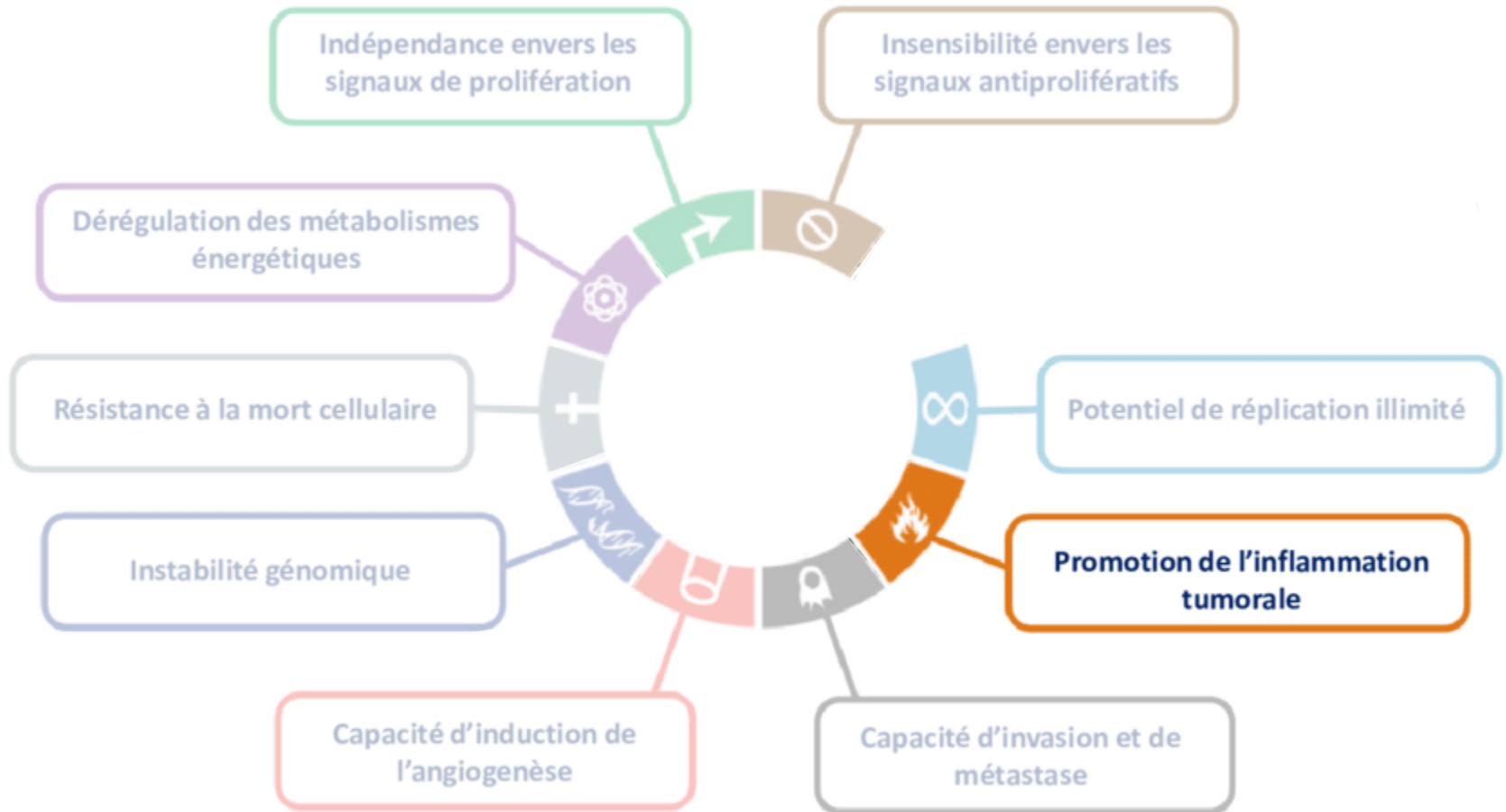
→ **Echappement aux mécanismes de contrôle et aux régulateurs du cycle cellulaire**



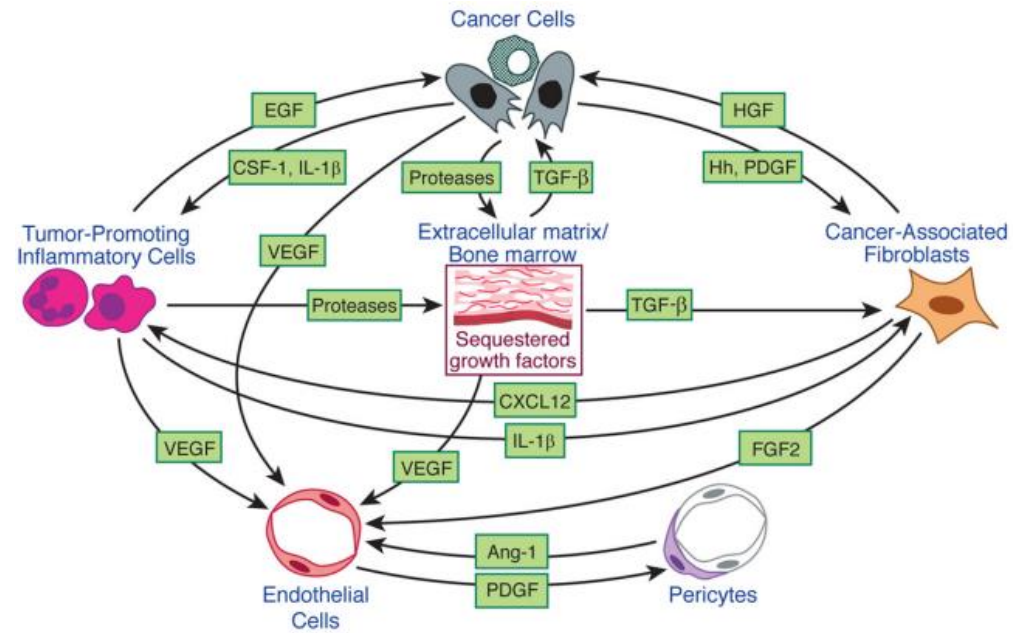
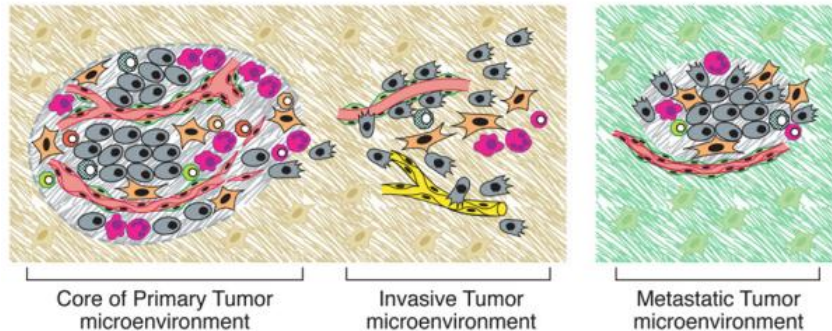
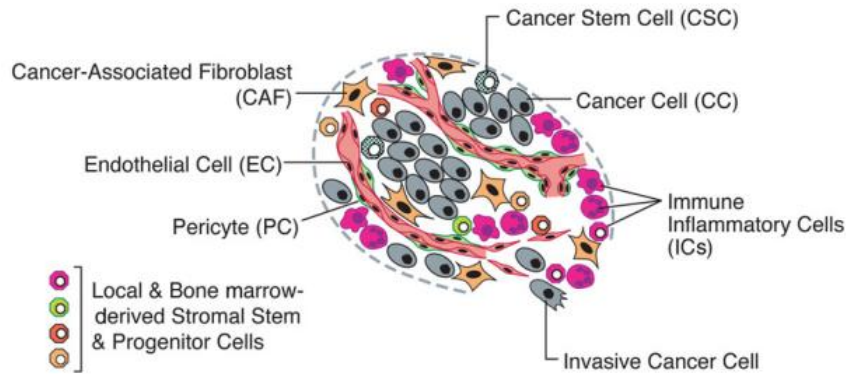
Instabilité génomique



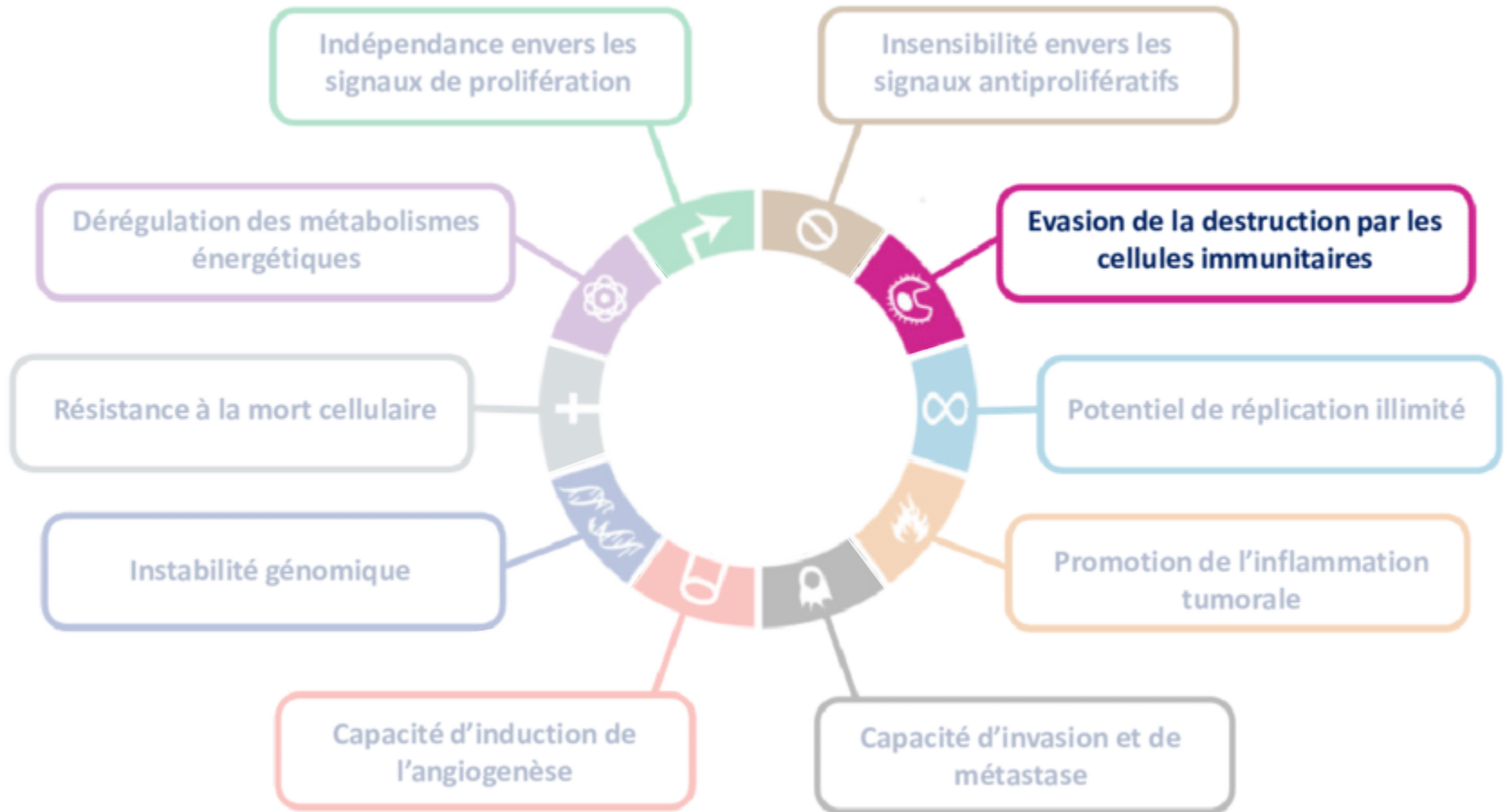




Micro-environnement tumoral



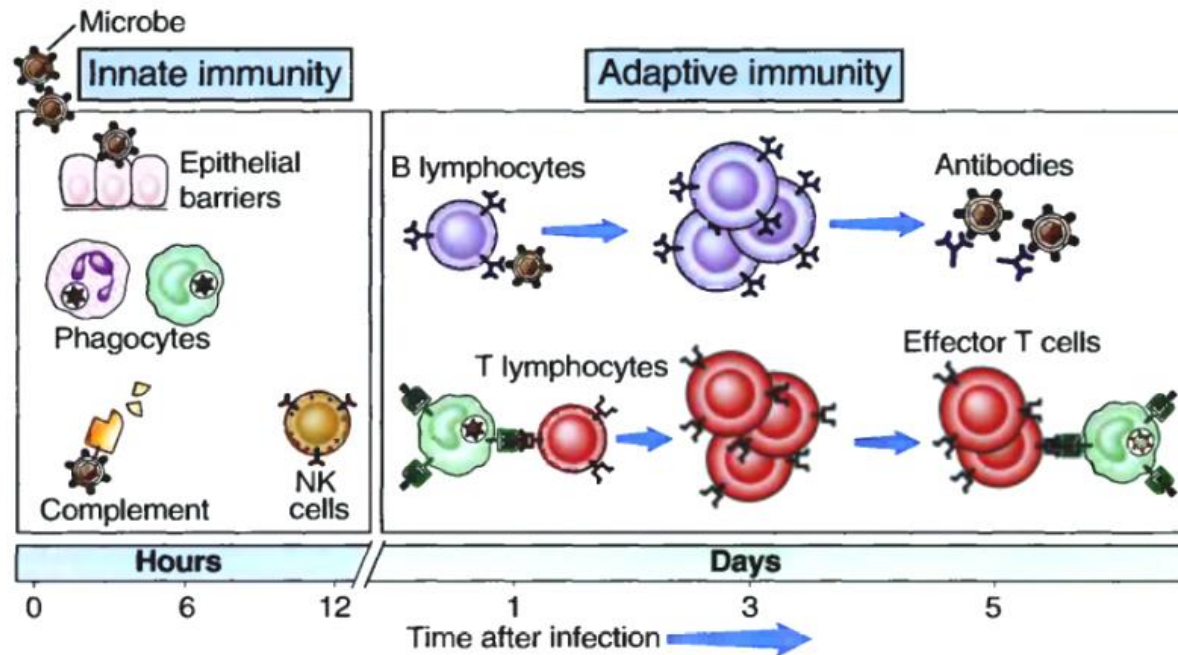
L'environnement péri-tumoral, contenant des cellules non tumorales (fibroblastes, cellules immunitaires, cellules endothéliales vasculaire...) joue un rôle dans l'ensemble de ce processus



REMEMBER

Immunité acquise = Adaptative = Spécifique

= Reconnaissance par les lymphocytes de molécules spécifique d'un agent étranger (antigène)



REMEMBER

Immunité acquise = Adaptative = Spécifique

2 types: **Immunité humorale**: défense extra-cellulaire
Immunité à médiation cellulaire: défense intra-cellulaire

L'immunité humorale s'exerce par Ac produits par les lymphocytes B

Ac sécrétés dans la circulation et les fluides produits par les muqueuses

Neutralisation des agents étrangers dans le sang ou les muqueuses avant qu'ils n'arrivent dans les cellules ou les tissus pour les coloniser

L'immunité à médiation cellulaire s'exerce par des lymphocytes T

Stimulation phagocytes et tueurs à détruire agents étrangers (**T helpers**) = T CD4+

Destruction cellules de l'hôte hébergeant Ag étrangers (**T cytotoxiques**) = T CD8+

➡ Peut être induite par une infection ou une vaccination: **immunité active**

➡ Peut être conférée via un transfert d'Ac ou de lymphocytes T provenant d'un individu ayant subi une immunisation active: **immunité passive**

REMEMBER

Immunité acquise = Adaptative = Spécifique

2 caractéristiques fondamentales:

- Spécificité très prononcée pour des antigènes structurellement distincts
- Mémoire d'une exposition antérieure à un antigène donné

Une 3^{ème} caractéristique importante:

- **Non-reconnaissance des Ag du soi**

La spécificité: capacité à distinguer plus de 1 milliard d'Ag différents

Implique une capacité très large des lymphocytes à reconnaître différents Ag
(répertoire lymphocytaire +++)

La population totale des lymphocytes est constituée d'autant de clones différents, chacun exprimant un récepteur différent (TCR ou BCR) pour un Ag différent

Les clones lymphocytaires sont présents avant la rencontre avec l'Ag

REMEMBER

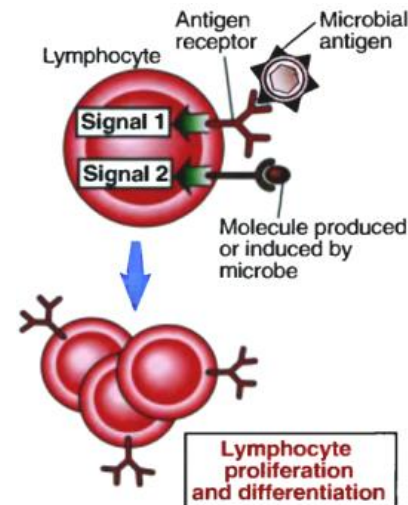
Immunité acquise = Adaptative = Spécifique

Phase de reconnaissance

Les lymphocytes naïfs reconnaissent leur Ag

Leur activation spécifique nécessite **2 signaux**:

- 1) Liaison de l'Ag pour le récepteur lymphocytaire à l'Ag
- 2) Un 2^e signal fourni: par l'agent étranger
: par réponse immunitaire innée (DC)
molécules de co-stimulation
- 3) Un 3^e signal: des cytokines de polarisation



Caractéristiques des cellules cancéreuses

REMEMBER

Immunité acquise = Adaptative = Spécifique

Phase de
reconnaissance



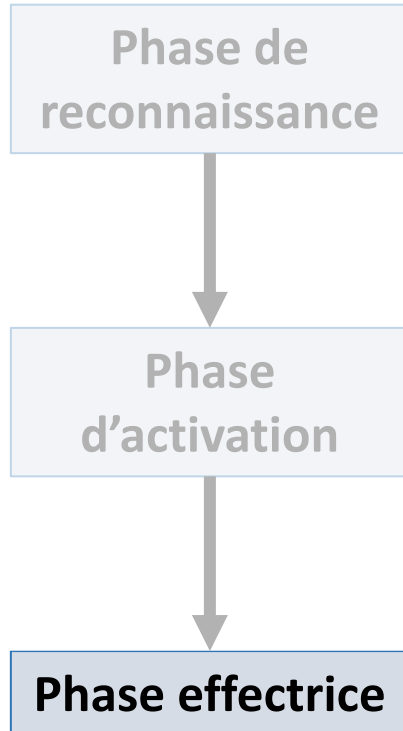
Phase
d'activation

Les clones ayant rencontré l'Ag prolifèrent par divisions cellulaires rapides: **expansion clonale**

Différenciation des clones: certaines cellules naïves se différencient en cellules effectrices (élimination des cellules, organismes, comportant l'antigène)

REMEMBER

Immunité acquise = Adaptative = Spécifique



Élimination des agents étrangers par **les cellules effectrices**:

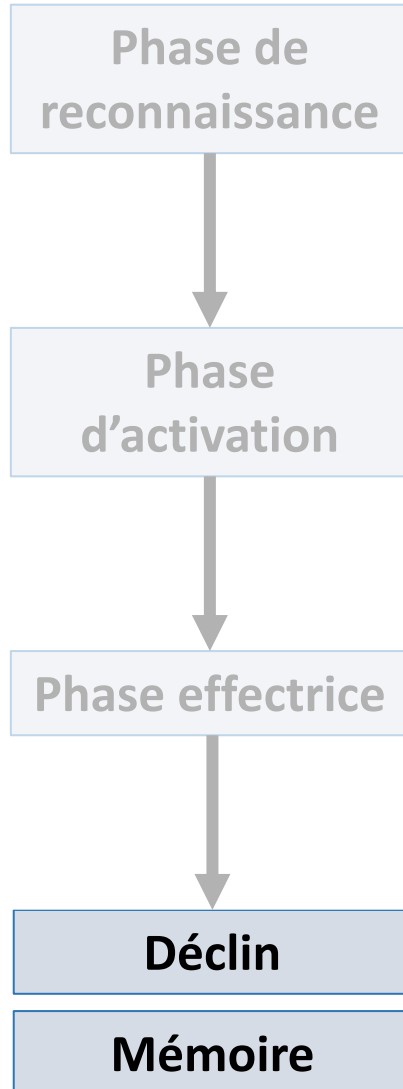
Les lymphocytes B effecteurs produisent des Ac

Les lymphocytes T effecteurs détruisent les cellules exprimant les Ag du non soi

Les cellules effectrices agissent le plus souvent avec des éléments du système immunitaire inné

REMEMBER

Immunité acquise = Adaptative = Spécifique



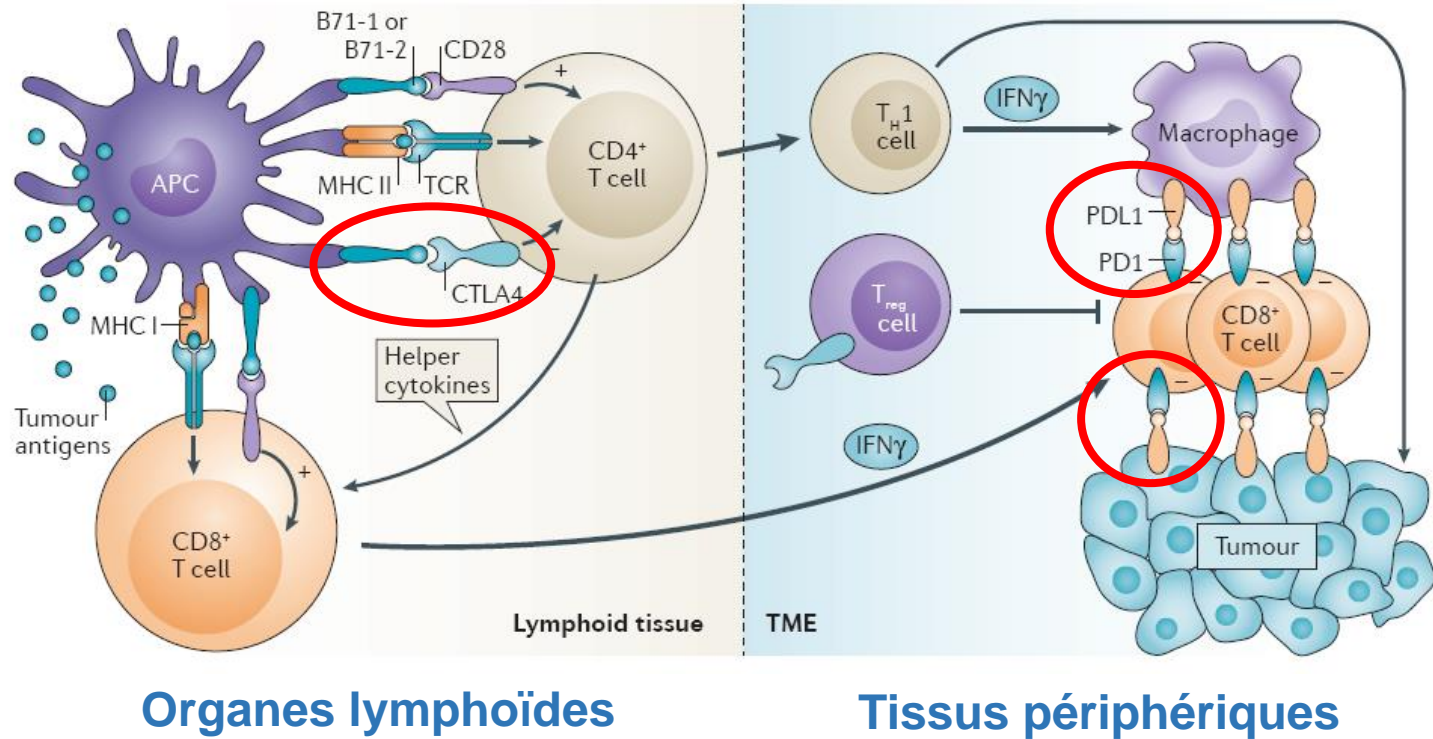
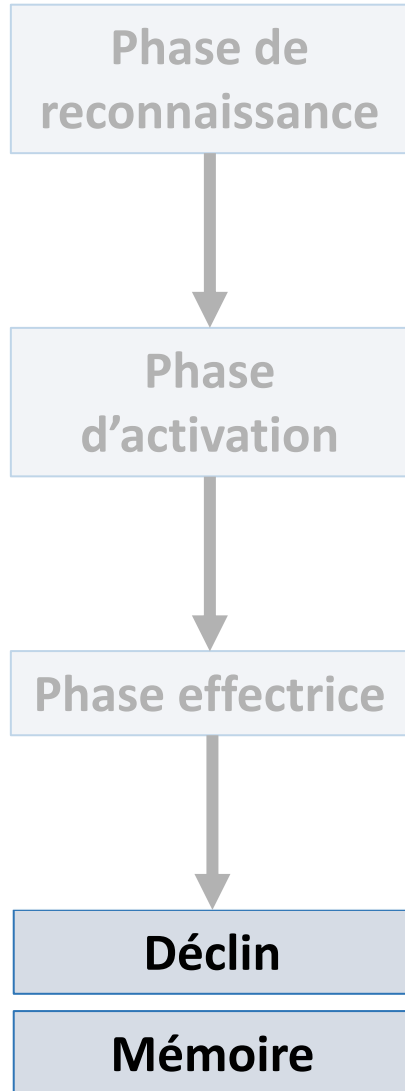
Disparition du stimulus de l'activation lymphocytaire lorsque l'agent étranger est éliminé

Les cellules préalablement activées meurent par apoptose (Role des checkpoints PD1/tim3/CTLA4)

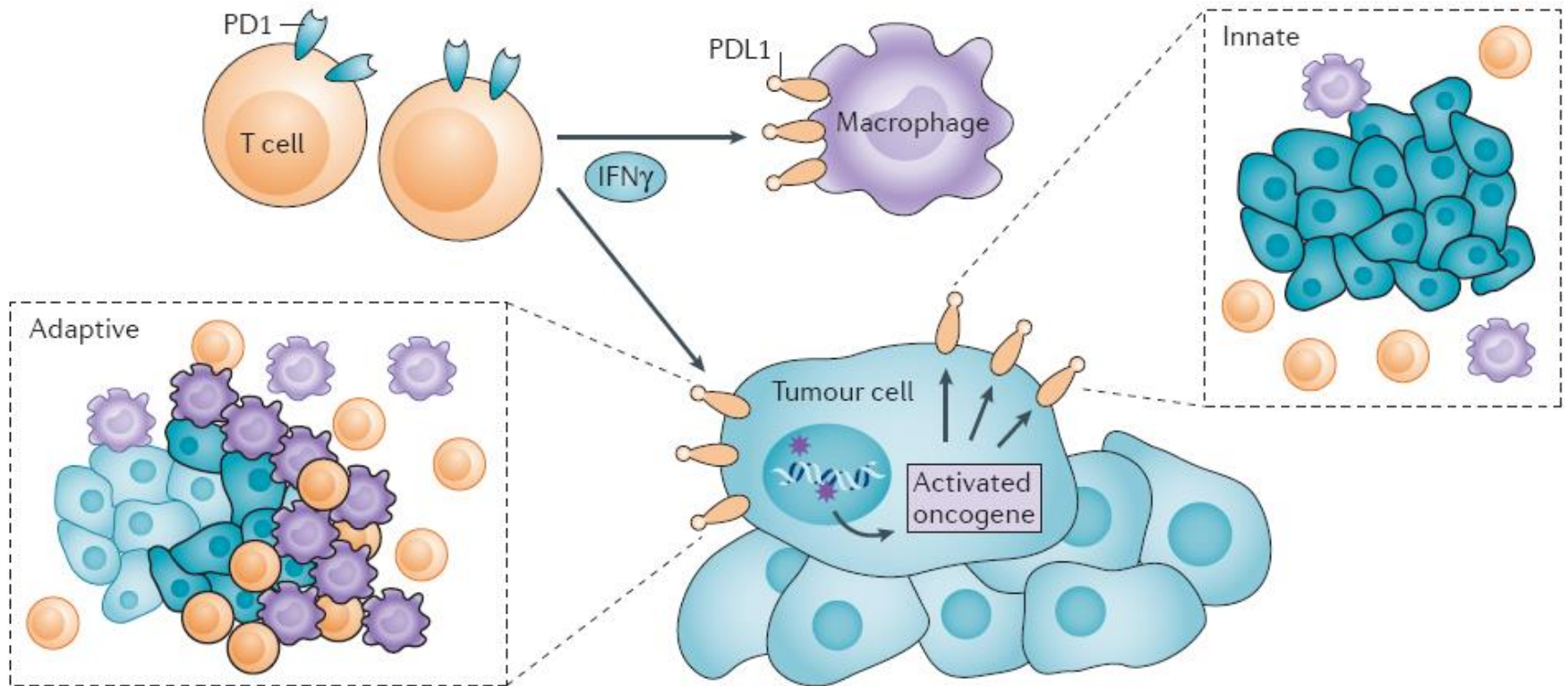
Ne persistent que des **lymphocytes mémoires** (peuvent survivre à l'état de repos plusieurs mois/années) prêts à répondre rapidement si nouvelle rencontre avec l'Ag

REMEMBER

Immunité acquise = Adaptative = Spécifique



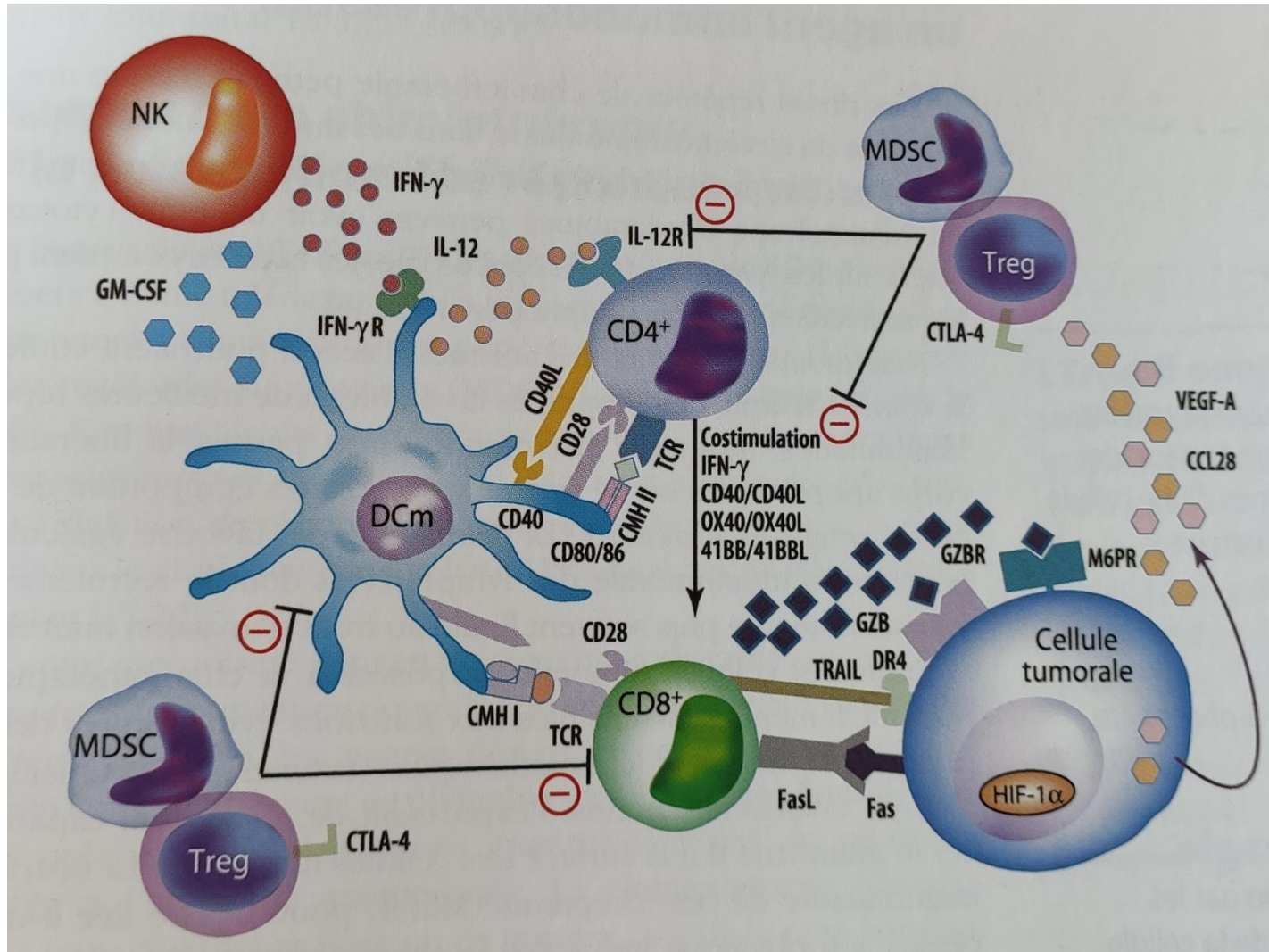
Immunité acquise = Adaptative = Spécifique



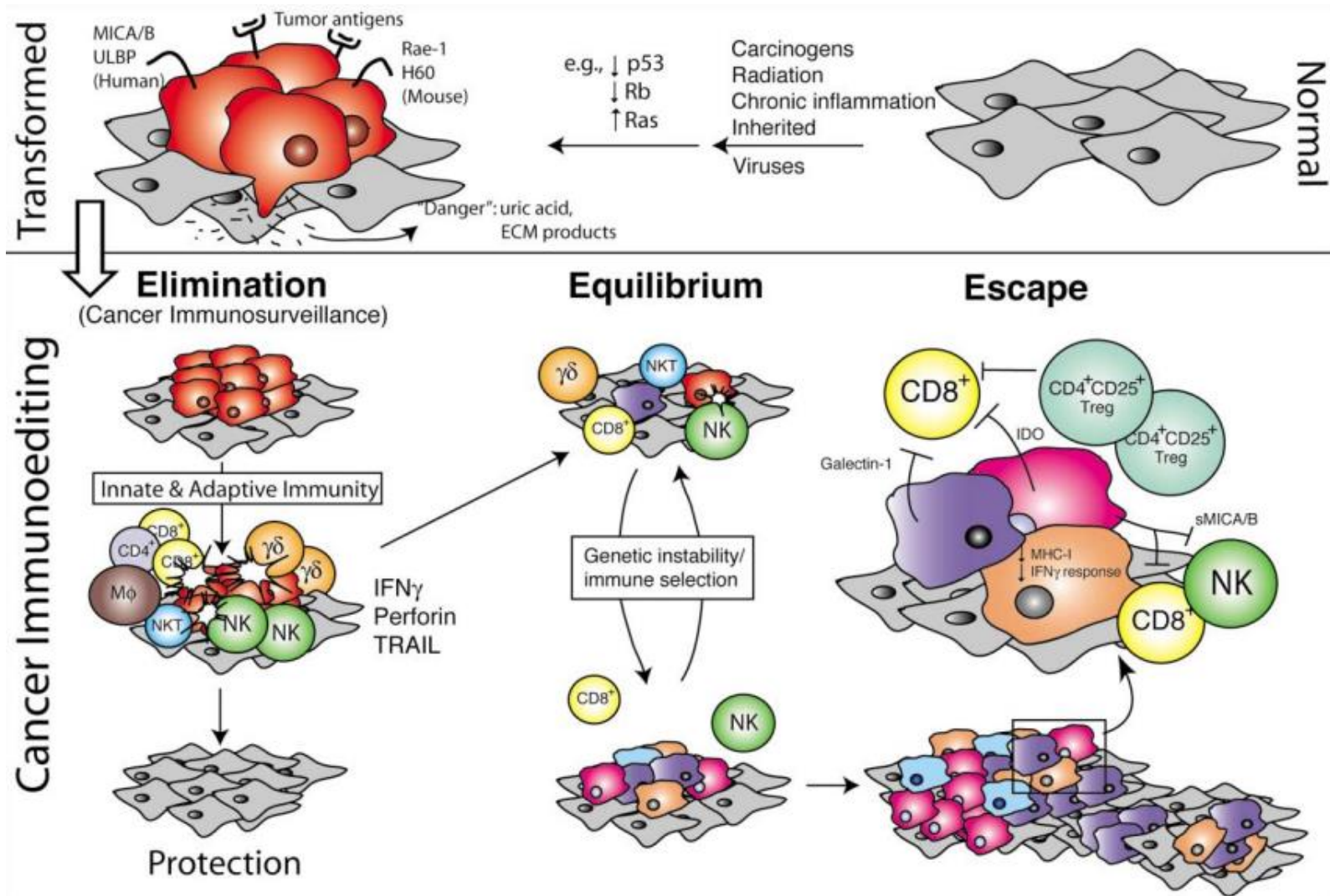
Expression **acquise** de PD-L1 tumeur:
(tumeur et macrophages)
- cytokines RI anti-tumorale (INF- γ)

Expression **constitutive** de PD-L1 tumeur:
- Activation voies moléculaires oncogéniques (Pi3k)
- Altérations chromosomiques (amplif)

Immunité acquise = Adaptative = Spécifique



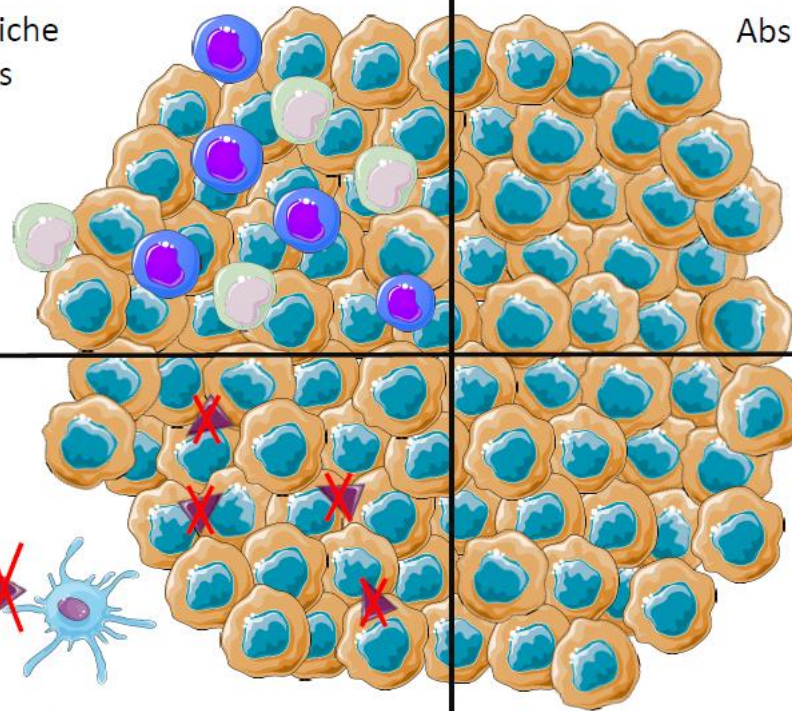
Echappement système immunitaire



Echappement système immunitaire

Microenvironnement tumoral riche en cellules immunosuppressives

MDSC
LT régulateurs
TAM

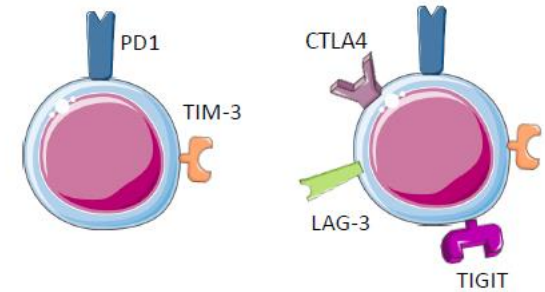


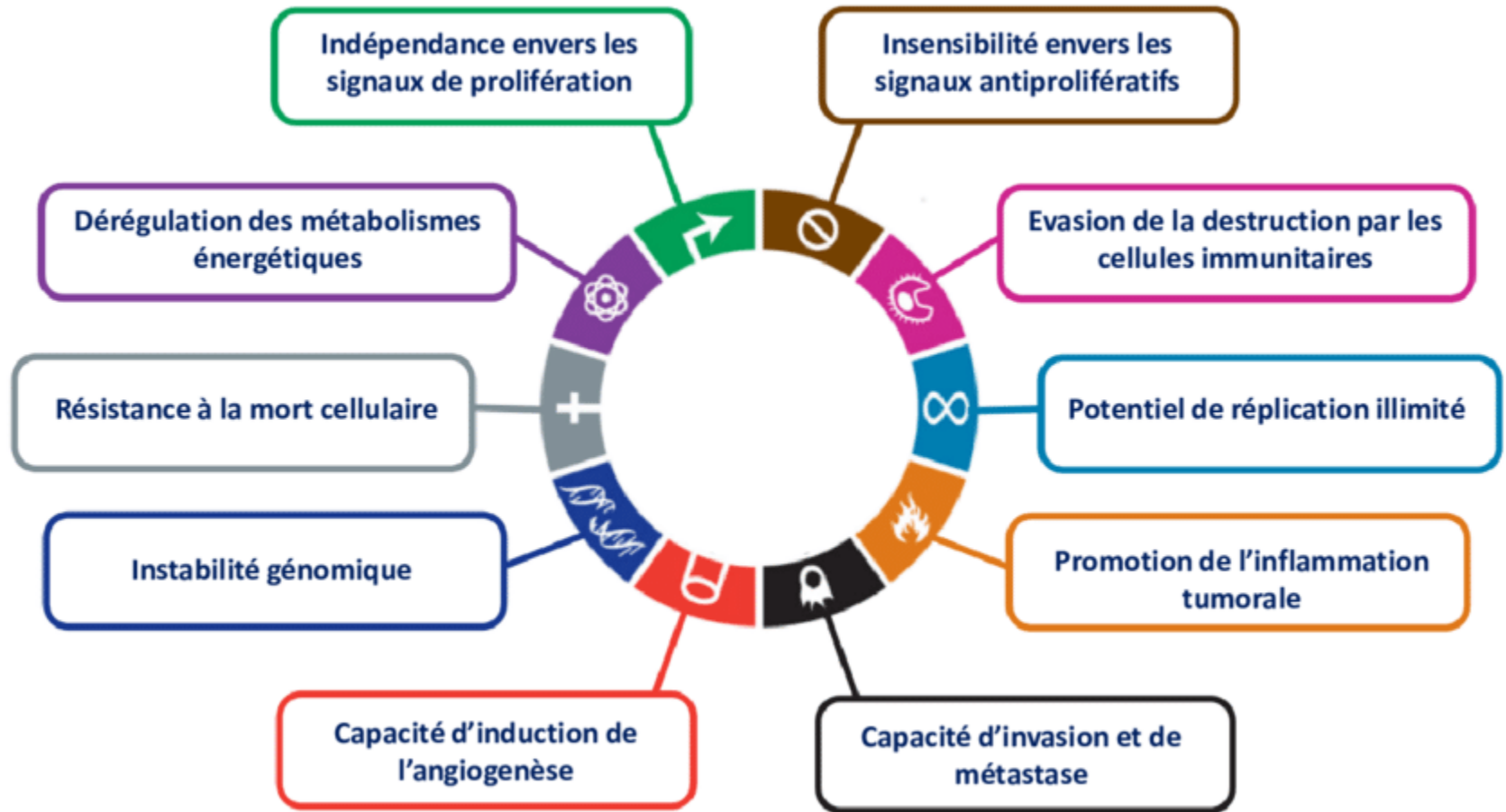
Absence de LT CD8 dans l'infiltrat tumoral

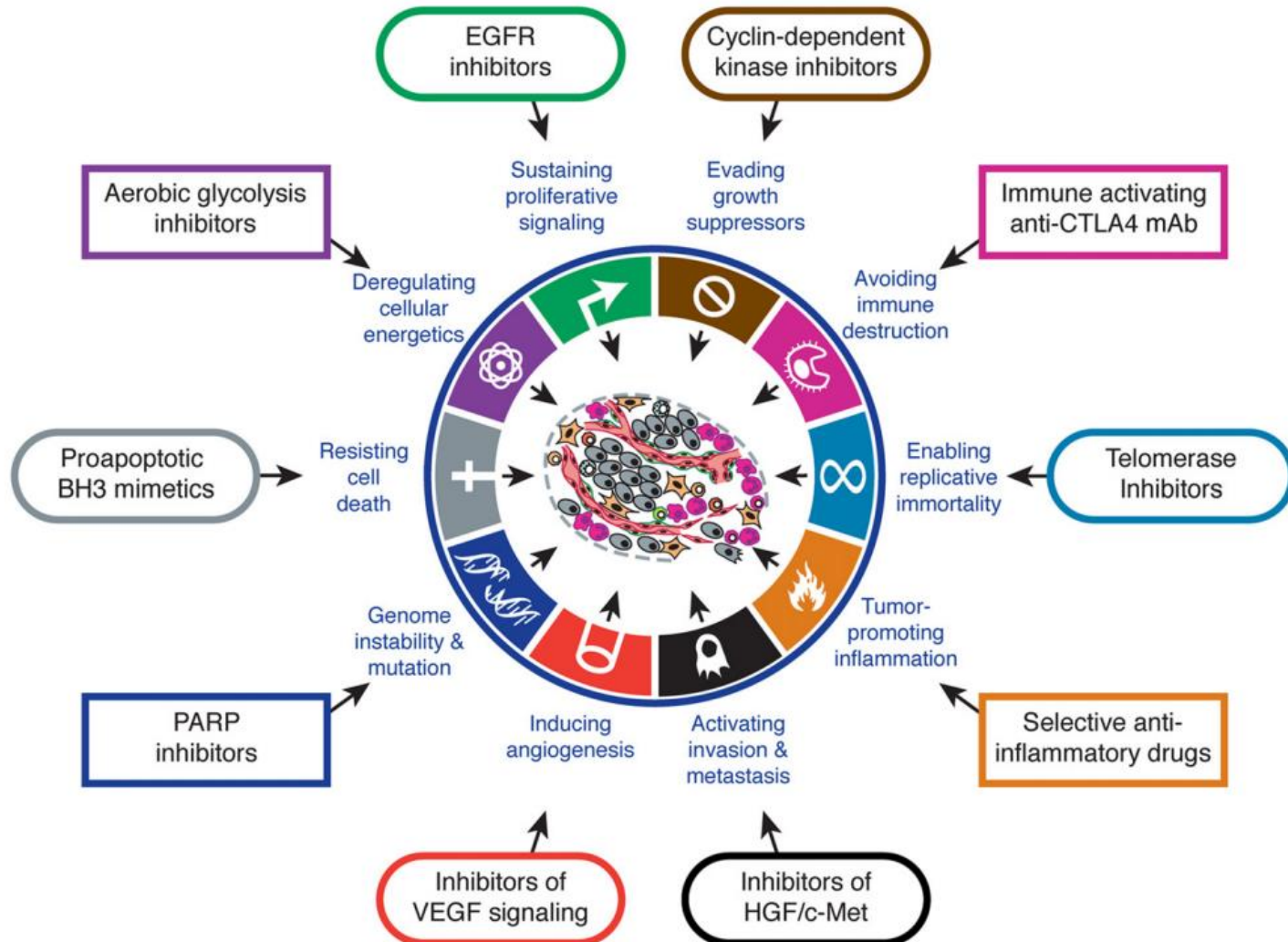


Absence d'immunogénicité tumorale
Défaut de présentation Ag par les cellules dendritiques

Épuisement terminal LT CD8
Co-expression point de contrôles immunitaires inhibiteurs







Facteurs de risque

- **FdR** = attribut, caractéristique ou exposition qui augmente la probabilité de développer une maladie
- **Risque attribuable** = proportion de cancers évitables en supprimant le FdR

Évalués par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer)

Classés par niveau de preuve

Groupe 1	L'agent est <i>cancérogène pour l'Homme</i>
Groupe 2A	L'agent est <i>probablement cancérogène pour l'Homme</i>
Groupe 2B	L'agent est <i>peut-être cancérogène pour l'Homme</i>
Groupe 3	L'agent est <i>inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme</i>

Existe des niveaux de risque guidant les recommandations pour le dépistage

Moyen / Elevé / Très élevé

Facteurs de risque

- Soit **modifiables = Extrinsèque**
 - Liés au mode de vie = Comportementaux: tabac, alcool, alimentation...
 - Liés à l'environnement = Environnementaux: expo professionnelles, expo aux UV...
- Soit **non modifiables = Intrinsèque**: âge, prédispositions génétiques, immunodépression

40% des cancer peuvent être prévenus = modifier comportements / mode de vie

Tabac (19,8%)

Alcool (8%)

Alimentation déséquilibrée (5,4%)

Surpoids / Obésité (5,4%)

Infections: HPV, VHC, VHB, H pylori (4%)

Exposition professionnelles (3,6%)

Rayonnements UV (3%)

Radiations ionisantes (1,8%)



Inégalités sociales

Facteurs de risque

FDR ayant impact très fort:

TABAC → Cancers poumon, ORL, bouche, vessie

ALCOOL → Cancers ORL, CHC

SOLEIL → Cancers cutané

FACTEUR	PRINCIPAUX SITES DU CANCER	FORCE DE L'EVIDENCE	FACTEUR	PRINCIPAUX SITES DU CANCER	FORCE DE L'EVIDENCE
1 - FACTEURS DE MODE DE VIE					
● Tabac			● Exposition au soleil, autres sources d'UV	Basocellulaire de la peau Mélanome	++ +
Tabac fumé	<ul style="list-style-type: none"> ■ Poumon ■ ORL ■ Pharynx ■ Cavité buccale ■ Sinus ■ Œsophage ■ Estomac ■ Foie ■ Pancréas ■ Vessie ■ Rein-Urèteres ■ Col de l'utérus ■ Sein ■ Leucémie myéloïde chronique 	+++++ +++ +++ +++ ++ ++ ++ + ++ +++ ++ ++ + +	● Vie reproductive		
			● Âge puberté (précoce)	■ Sein	+
			● Âge ménopause (tardif)	■ Sein	+
			● Âge 1^{re} grossesse (tardif)	■ Sein	+
			● Nulliparité	■ Sein ■ Ovaire	+ +
			● Contraceptifs oraux	■ Sein ■ Ovaire ■ Col de l'utérus	++ -- +
			● Traitement hormonal substitutif	■ Sein ■ Ovaire ■ Endomètre (pour estrogènes seuls)	++ + ++
			● Inducteur ovulation	■ Ovaire ■ Sein	+ (+)
Tabagisme passif	<ul style="list-style-type: none"> ■ Poumon ■ Sein ■ Cancers de l'enfant 	+ + (+)	● Vie sexuelle		
Tabac non fumé	<ul style="list-style-type: none"> ■ Cavité buccale ■ Pancréas ■ Col de l'utérus 	++ + +	● Nombre de partenaires	■ Col de l'utérus ■ Prostate	++ +
● Alcool	<ul style="list-style-type: none"> ■ ORL ■ Pharynx ■ Cavité buccale ■ Œsophage ■ Estomac ■ Foie ■ Pancréas ■ Sein ■ Côlon ■ Poumon 	+++ ++ ++ ++ + ++ + + + +	● Âge au 1^{er} rapport (précoce)	■ Col de l'utérus	+
● Cannabis fumé	<ul style="list-style-type: none"> ■ Poumon 	+	2 - FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX*		
● Alimentation			● Pollution de l'air (poussières, benzène...)	■ Poumon ■ Cancers de l'enfant	+ (+)
Régime « occidental » (pauvre en fruits et légumes, riche en viande)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Côlon ■ Sein ■ Prostate ■ Poumon 	++ + + +	● Pollution de l'eau (résidus de chloration, pesticides, nitrates, contaminants divers...)	■ Vessie, ■ Rein	+ +
Aliments spécifiques			● Aflatoxine	■ Foie	++
→ certains aliments traditionnels du Maghreb ou de la Chine du Sud-Est	■ Rhinopharynx	++	● Pesticides	■ Sein ■ Cerveau ■ Prostate	(+) + (+)
→ Maté (avec ou sans alcool)	■ Œsophage	+	● Nitrates-nitrites-nitrosamines	■ Estomac ■ Rhinopharynx	+ ++
→ Arachides contaminées par aflatoxine	■ Foie	++	● Perturbateurs endocriniens	■ Sein ■ Prostate ■ Testicule ■ Thyroïde	+ (+) + (+)
● Exercice physique	<ul style="list-style-type: none"> ■ Côlon ■ Sein ■ Prostate ■ Ovaire 	-- -- -- -	● Radiations ionisantes	■ Thyroïde ■ Cancers de l'enfant ■ Sein ■ Prostate ■ Hématopoïétique ■ Poumon ■ Rein	++ ++ + (+) + + (+)
● Obésité/surpoids	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sein (post-ménopausé) ■ Endomètre ■ Prostate ■ Côlon ■ Rein ■ Pancréas 	+ ++ + + + +	● Champs électromagnétiques	■ Cerveau ■ Hématopoïétique ■ Cancers de l'enfant	(+) (+) (+)

+ : facteur de risque ; - : facteur de protection ; () : à confirmer. Sasco, 2008.

* Définition d'un facteur environnemental dans le contexte de ce tableau : facteur correspondant à la présence de cancérogènes physiques, chimiques ou biologiques dans notre environnement : eau, air, sol, alimentation, objets de la vie usuelle. Sasco, 2007, 2008.

5-10% cancers attribuables a une **prédisposition génétique**

BRCA 1 et 2 → Cancers du sein et ovaire

Système MMR : Syndrome de Lynch → Cancers colorectaux

Mutation p53: Syndrome de Li Fraumeni → leucémies,
glioblastome, sarcome, cancers pancréas...

...

➤ Anomalies Constitutionnelles

= altération génétiques héréditaires

Retrouvées également dans les cellules normales

Syndrome de prédisposition génétique aux cancers (5-10% cancers)

➤ Anomalies Somatiques

= altérations génétiques acquises

Présentes uniquement dans les cellules tumorales

Anomalies génétiques **multiples**

Mutations pilotes : Proto-oncogènes / Gènes suppresseurs de tumeur

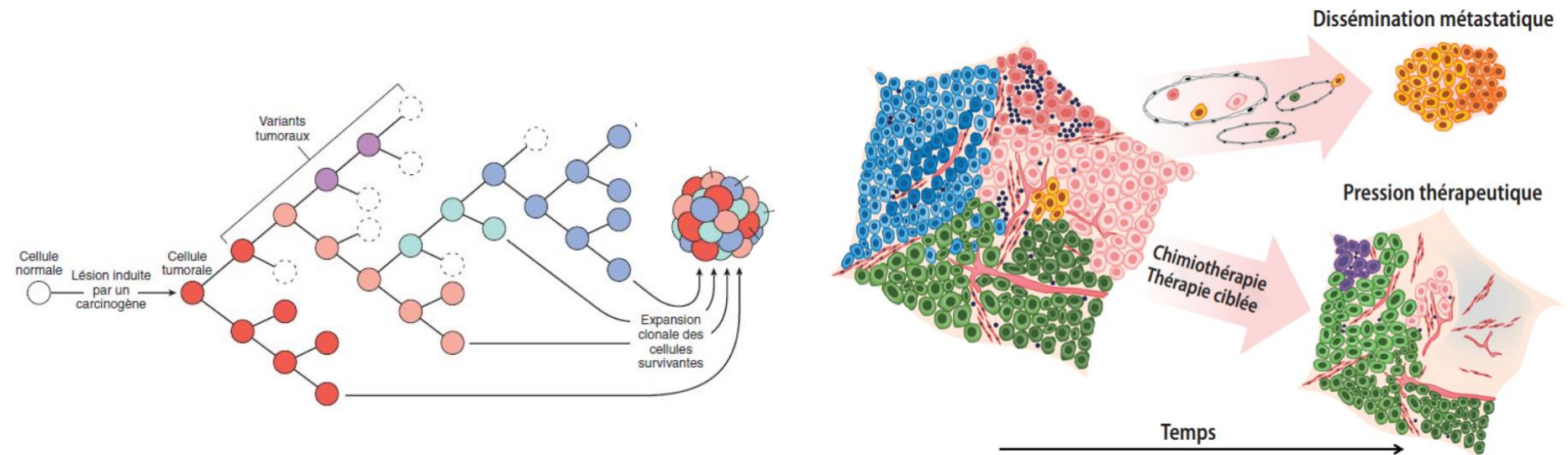
	Oncogène	Gène suppresseur de tumeur
	Forme activée d'un proto-oncogène	
Rôle habituel	Prolifération, survie cellulaire...	Anti-prolifératif, apoptose, réparation ADN, différenciation...
Mutation	Dominante	Récessive
	1 allèle suffit	Bi-allélique
Effet de la mutation	Activation / Gain fonction	Inactivatrice / Perte fonction

 **Syndrome de prédisposition génétique aux cancers impliquent +++ des gènes suppresseurs de tumeur**

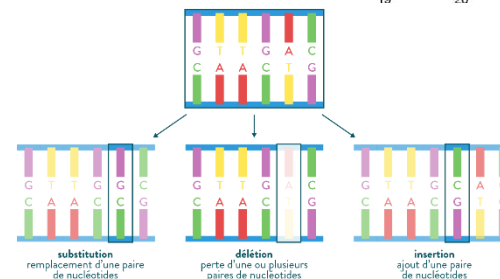
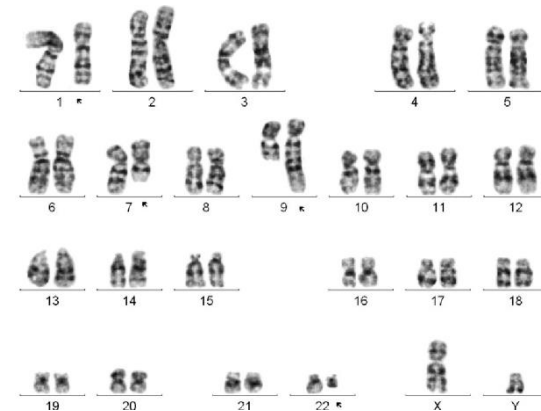
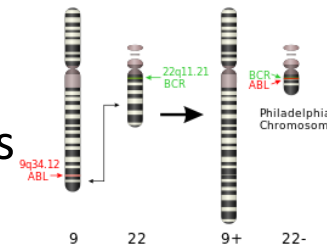
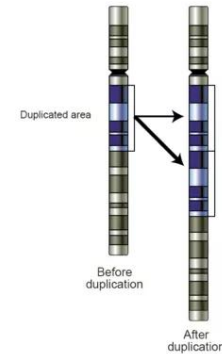
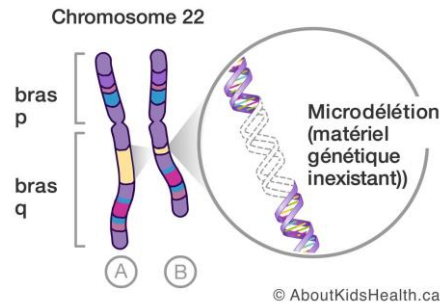
- 1 allèle porteur d'une mutation constitutionnelle
- le 2^{ème} acquiert une mutation somatique

Hétérogénéité tumorale

- Variations spatiales et temporelles du génome tumoral
- Acquisition mutations somatiques différentes
- Sélection cellules tumorales résistantes au traitement



- **Amplification génique**
= augmentation nb copie d'un gène
- **Délétion génique**
= perte 1 ou 2 copies d'un gène
- **Translocation / réarrangement chromosomique**
= fusion de 2 segments de chromosomes normalement non contigus
- **Mutation**
= modification séquence nucléotidique



Oncogénétique

- **Cancers SPORADIQUES +++**
Exposition carcinogène
- **Formes familiales → 10-20%**
= agrégation familiale de cas de cancer
Facteurs génétiques favorisant développement cancer
- **Syndrome de prédisposition génétique aux cancers → 5-10%**
Appartient aux formes familiales
= mutation constitutionnelle identifiée
 - ⚠ **Plus fréquent si cancer < 40 ans**
 - Consultation oncogénétique
 - Surveillance clinique et radiologique spécifique des porteurs
 - +/- traitements prophylactiques

BRCA 1 ou 2

Réparation cassure double brin ADN (HR)

Augmente risque **cancer sein** (précoce, multifocal) et **cancer ovaire**
+/- (BRCA2) cancer prostate, cancer pancréas et mélanome

- Plusieurs cas cancers du sein même branche
- Cancer du sein précoce < 40 ans
- Second cancer sur sein controlatéral ou cancer multifocal
- Présence d'un cancer de l'ovaire
- Cancer du sein chez l'homme

SCHÉMA 1 FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER

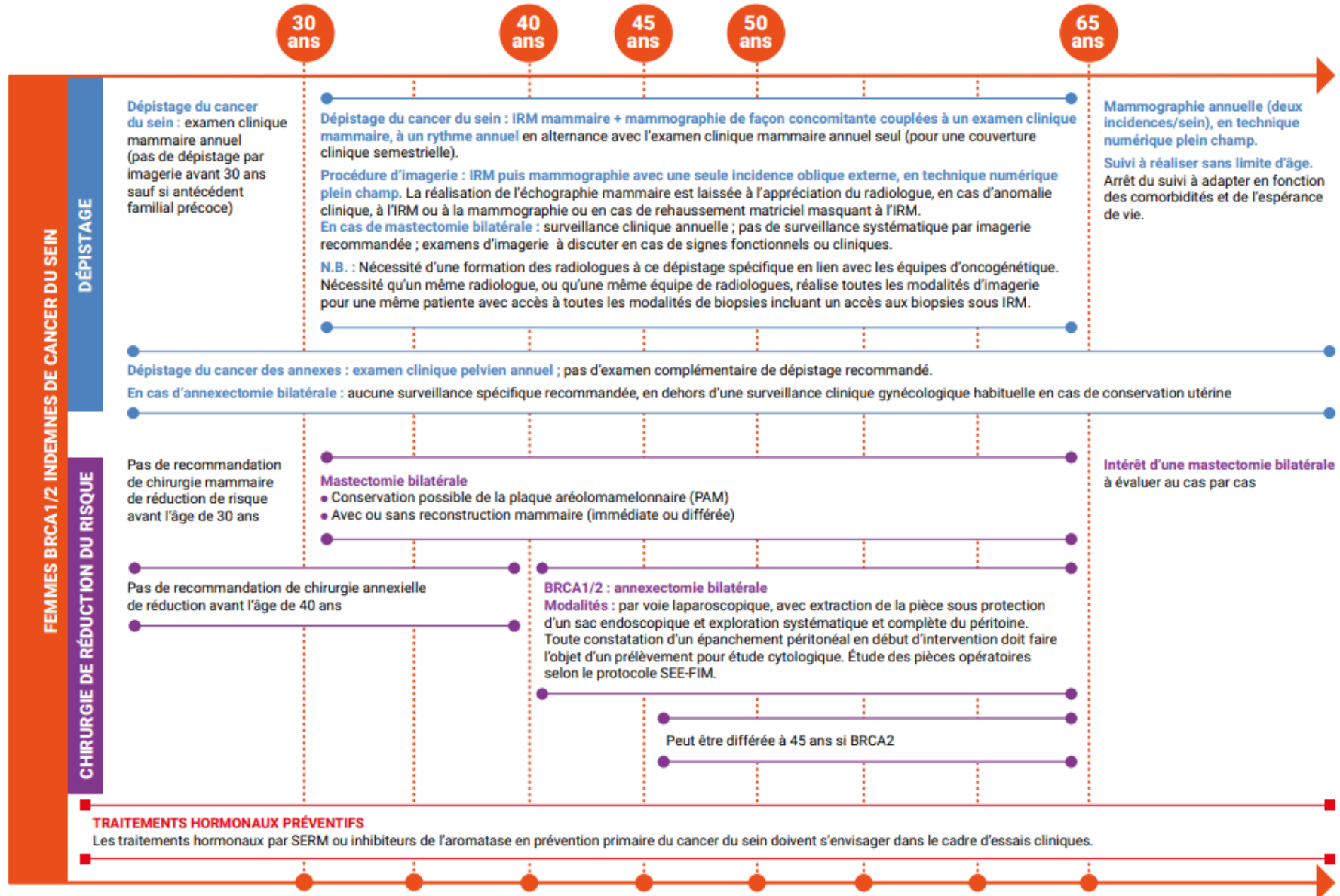
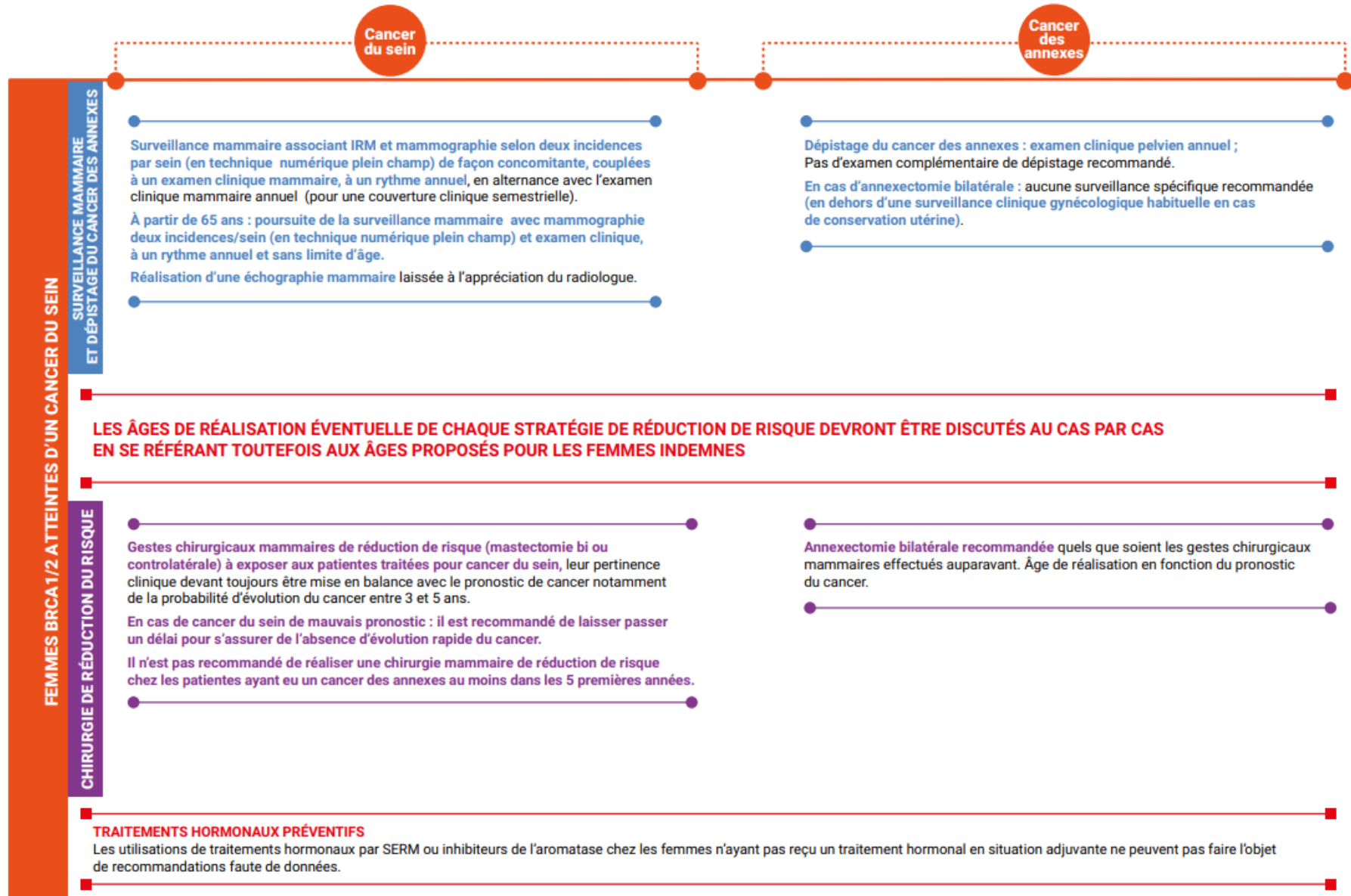


SCHÉMA 2 FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN



Cancer du sein

Cancer des annexes

SURVEILLANCE MAMMAIRE ET DÉPISTAGE DU CANCER DES ANNEXES

Surveillance mammaire associant IRM et mammographie selon deux incidences par sein (en technique numérique plein champ) de façon concomitante, couplées à un examen clinique mammaire, à un rythme annuel, en alternance avec l'examen clinique mammaire annuel (pour une couverture clinique semestrielle).

À partir de 65 ans : poursuite de la surveillance mammaire avec mammographie deux incidences/sein (en technique numérique plein champ) et examen clinique, à un rythme annuel et sans limite d'âge.

Réalisation d'une échographie mammaire laissée à l'appréciation du radiologue.

Dépistage du cancer des annexes : examen clinique pelvien annuel ; Pas d'examen complémentaire de dépistage recommandé.

En cas d'annexectomie bilatérale : aucune surveillance spécifique recommandée (en dehors d'une surveillance clinique gynécologique habituelle en cas de conservation utérine).

LES ÂGES DE RÉALISATION ÉVENTUELLE DE CHAQUE STRATÉGIE DE RÉDUCTION DE RISQUE DEVRONT ÊTRE DISCUTÉS AU CAS PAR CAS EN SE RÉFÉRANT TOUTEFOIS AUX ÂGES PROPOSÉS POUR LES FEMMES INDEMNES

Gestes chirurgicaux mammaires de réduction de risque (mastectomie bi ou controlatérale) à exposer aux patientes traitées pour cancer du sein, leur pertinence clinique devant toujours être mise en balance avec le pronostic de cancer notamment de la probabilité d'évolution du cancer entre 3 et 5 ans.

En cas de cancer du sein de mauvais pronostic : il est recommandé de laisser passer un délai pour s'assurer de l'absence d'évolution rapide du cancer.

Il n'est pas recommandé de réaliser une chirurgie mammaire de réduction de risque chez les patientes ayant eu un cancer des annexes au moins dans les 5 premières années.

Annexectomie bilatérale recommandée quels que soient les gestes chirurgicaux mammaires effectués auparavant. Âge de réalisation en fonction du pronostic du cancer.

TRAITEMENTS HORMONAUX PRÉVENTIFS

Les utilisations de traitements hormonaux par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes n'ayant pas reçu un traitement hormonal en situation adjuvante ne peuvent pas faire l'objet de recommandations faute de données.

FEMMES BRCA1/2 ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

CHIRURGIE DE RÉDUCTION DU RISQUE

Mutation constit **gène système MMR** (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*)

Reconnaissance et réparation mésappariements ADN

Augmente risque cancer : **CCR, endomètre, voies urinaires, intestin grêle**

Ovaire, estomac, voies biliaires, pancréas, SNC, adénomes sébacés...

dMMR → accumulation mutations → phénotype MSI

Immuno-histochimie → perte expression protéique = dMMR

PCR (biologie moléculaire) → mutation génique = MSI

- CCR < 60 ans
- Cancers multiples spectre syndrome Lynch chez un même patient
- CCR + ATCD fam spectre syndrome Lynch
 - 1 apparenté 1^{er} degré <50ans ou 2 apparentés 1^{er} ou 2^d degré

Phénotype MSI /dMMR PAS SPECIFIQUE Syndrome de Lynch

Inactivation SOMATIQUE *MLH1* par hyper-méthylation / cancer sporadique



Les personnes porteuses d'une mutation d'un gène *MMR* présentent un risque élevé de développer un cancer colorectal et de l'endomètre. Il existe également d'autres risques tumoraux, beaucoup plus faibles, associés à ces mutations.

I. PRISE EN CHARGE DU RISQUE COLORECTAL

À partir de quand ?

Le suivi doit débuter **dès l'âge de 20 ans**.

Comment ?

La surveillance doit être effectuée par **endoscopie colorectale complète avec chromoscopie par indigo-carmin**, réalisée **tous les 2 ans**, en insistant sur la bonne préparation colique.

Place de la colectomie :

La chirurgie prophylactique colorectale sur côlon sain n'est pas recommandée. Dans le cas d'un cancer diagnostiqué, le choix entre colectomie segmentaire ou colectomie subtotale avec anastomose iléorectale doit être discuté en fonction de l'âge du patient et de son souhait.

II. PRISE EN CHARGE DU RISQUE ENDOMETRIAL

À partir de quand ?

Le suivi doit débuter **dès l'âge de 30 ans**.

Comment ?

Dans l'état actuel des connaissances, la surveillance doit être basée au minimum sur l'échographie endovaginale, à réaliser tous les 2

ans. De plus, il est préconisé que le gynécologue réalise un prélèvement endométrial, de préférence par Pipelle de Comier. En cas de dysplasie avérée, l'hystérectomie doit être réalisée.

Place de l'hystérectomie prophylactique :

L'hystérectomie avec ovariectomie prophylactique peut être envisagée chez les femmes porteuses d'une mutation d'un gène *MMR* après accomplissement du projet parental.

L'indication d'hystérectomie avec ovariectomie prophylactique est validée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécifique.

La patiente doit être accompagnée de façon **pluridisciplinaire** dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale. Elle doit bénéficier d'un **temps de réflexion**.

III. CE QU'IL FAUT SAVOIR POUR LES AUTRES RISQUES TUMORAUX

Il existe un risque augmenté de développer d'autres types de tumeurs chez les patients porteurs d'une mutation d'un gène *MMR* (ovaires, estomac, voies urinaires, voies biliaires, intestin grêle, peau).

Compte tenu des niveaux de risque et de l'absence de modalités consensuelles de surveillance, aucune prise en charge n'est actuellement systématiquement recommandée en dehors de l'estomac et des ovaires.

- Il est préconisé de coupler à la première coloscopie une gastroscopie afin de rechercher une éventuelle infection par *H. Pylori* et de procéder, le cas échéant, à son éradication.
- Il est préconisé de surveiller les ovaires lors de l'échographie endovaginale.

Épidémiologie Prévention et dépistage des cancers

= Etude de la **distribution** des maladies chez l'homme et des facteurs qui en déterminent la **fréquence**.

Objectifs:

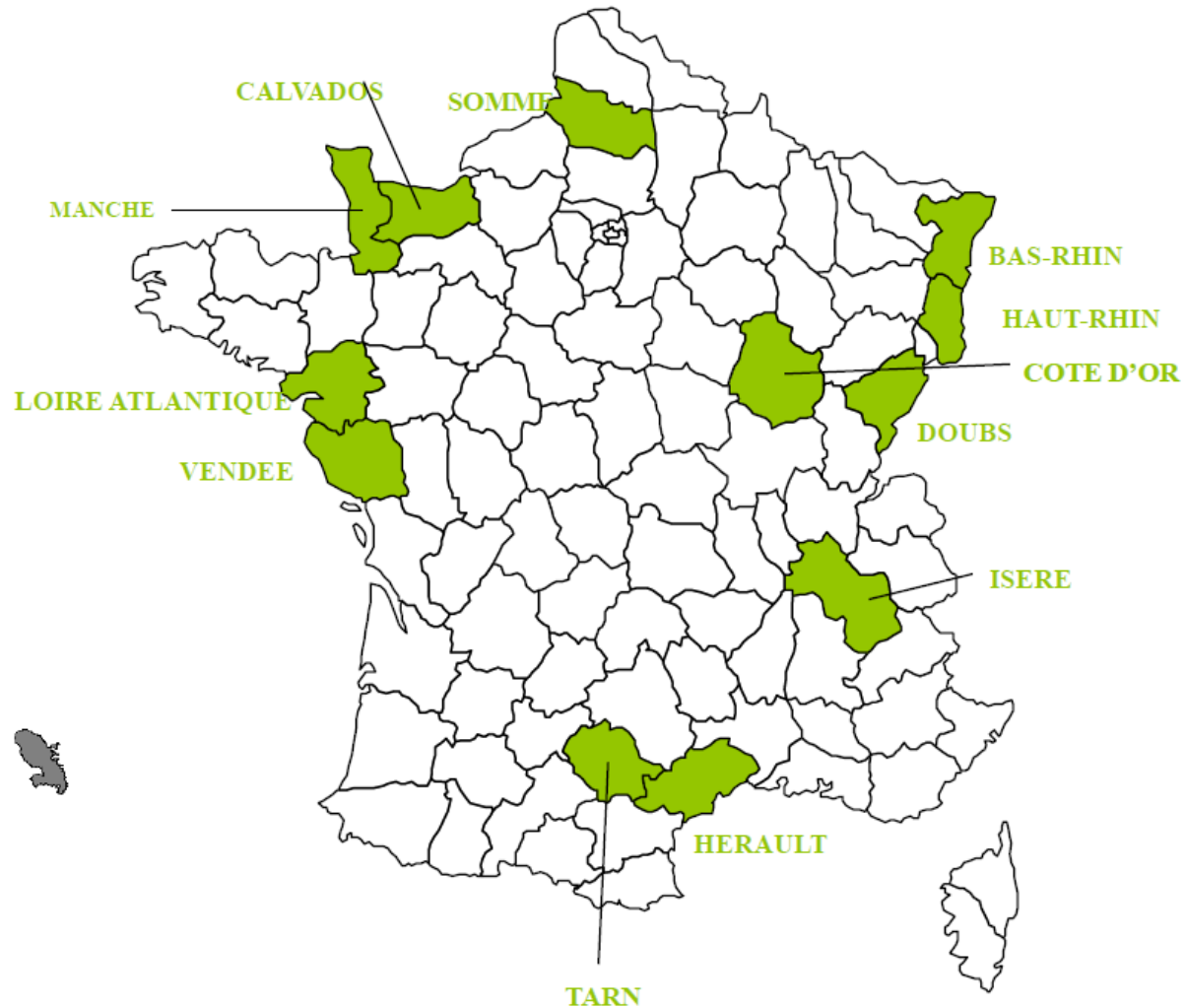
- Identifier ampleur maladies dans une pop définie
- Identifier groupes d'intérêt particulier = à risque élevé

Epidémio **analytique = causale** → identifie FdR

Indispensable pour prévention et dépistage

Epidémio **descriptive** → incidence, prévalence, mortalité, survie...

12 Registres des Cancers en France



- **Incidence** = nombre de nouveaux cas sur une période donnée (habituellement 1 an) dans une population.
Taux incidence = nb nvx cas/ nb pers expo pdt même période
- **Prévalence** = nombre de cas d'une maladie dans une population à un instant donné ou sur une période donnée
Prévalence > Incidence
Prévalence totale = nb pers atteinte et survivante dans pop à un instant donné
Prévalence réelle = nb pers atteinte et nécessitant soins à un instant donné
- **Mortalité** = nombre de décès par unité de temps
- **Survie** = analyse statut vital par unité de temps
Survie/mortalité globale ≠ Survie/mortalité spécifique
Survie sans récidence, Survie sans progression, Survie globale

UN TAUX D'INCIDENCE QUI BAISSÉ OU QUI TEND À SE STABILISER DEPUIS 2005

Chez les hommes



Baisse de 1,3 % par an
entre 2005 et 2012, liée à la baisse
de l'incidence du cancer de la prostate [1]

Chez les femmes



**Ralentissement de la
progression : + 0,2 % par an**
entre 2005 et 2012
au lieu de + 1,6 % entre 1980 et 2005, lié à la
baisse de l'incidence du cancer du sein [1]



PRÉCISIONS

Taux d'incidence: nombre de cas pour 100000 personnes/an standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale (TSM). Ces chiffres permettent des comparaisons entre pays ou dans le temps en s'affranchissant des particularités des populations nationales, notamment leur augmentation et leur vieillissement.

LA PRÉVALENCE TOTALE DES CANCERS EN FRANCE MÉTROPOLITAINE



Le nombre de personnes de 15 ans et plus en vie en 2008 et ayant eu un cancer au cours de leur vie est de l'ordre de **3 millions : 1 570 000 hommes, 1 412 000 femmes [3].**

NOMBRE DE
PERSONNES AYANT
SURVÉCU À UN CANCER
3 MILLIONS :
1 570 000 HOMMES,
1 412 000 FEMMES

UN TAUX DE MORTALITÉ PAR CANCER QUI BAISSE

Chez les hommes



Baisse de 1,5 % par an
entre 1980 et 2012
(-2,9 % entre 2005 et 2012) [1]

Chez les femmes



Baisse de 1 % par an
entre 1980 et 2012
(-1,4 % entre 2005 et 2012) [1]



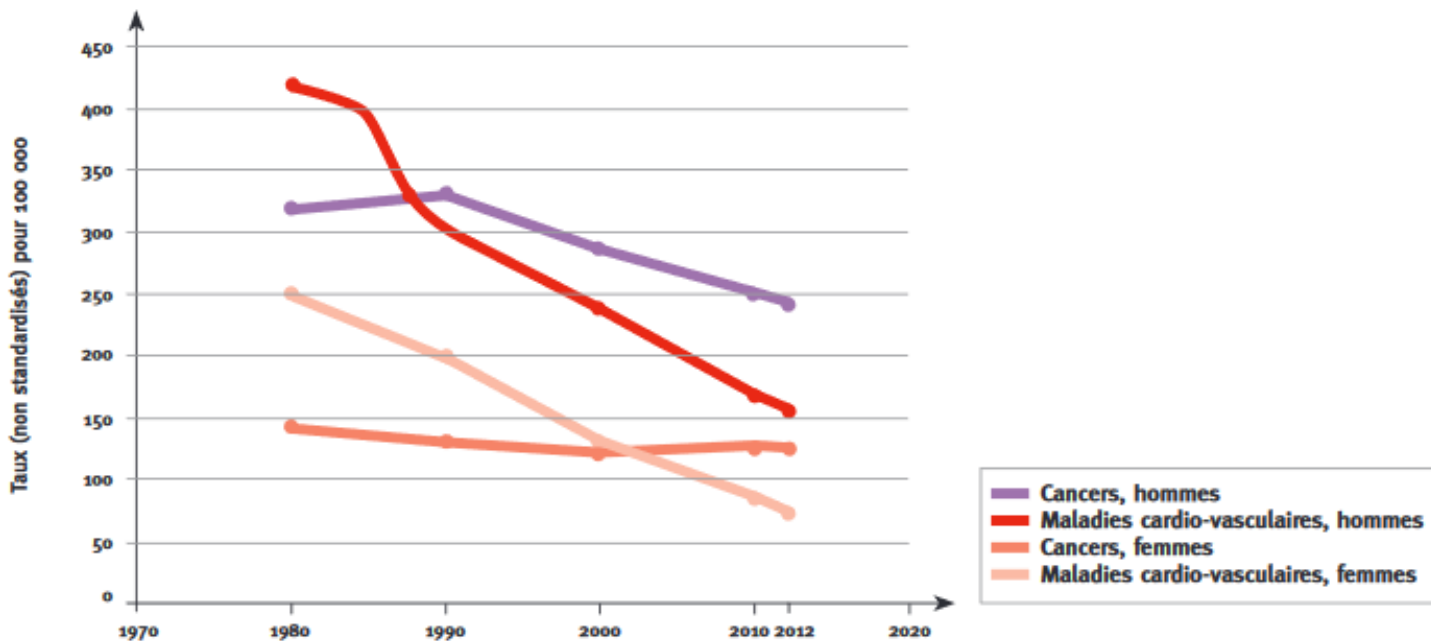
PRÉCISIONS

Taux de mortalité: nombre de cas pour 100000 personnes/an standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale (TSM). Ces chiffres permettent des comparaisons entre pays ou dans le temps en s'affranchissant des particularités des populations nationales, notamment leur augmentation et leur vieillissement.

149 500 DÉCÈS PAR CANCERS ESTIMÉS EN 2015
EN FRANCE MÉTROPOLITAINE

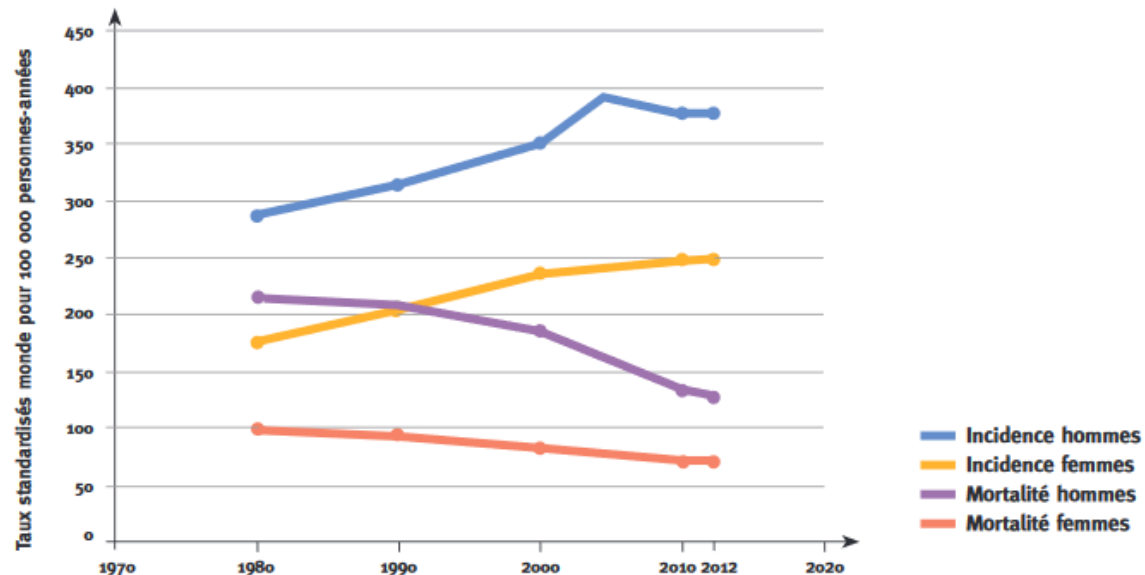
Cancer = **1^{ère} cause mortalité** en France et **1^{ère} cause de mortalité prématurée (<65 ans)**

Figure 1. Causes de décès, France, 1980-2012

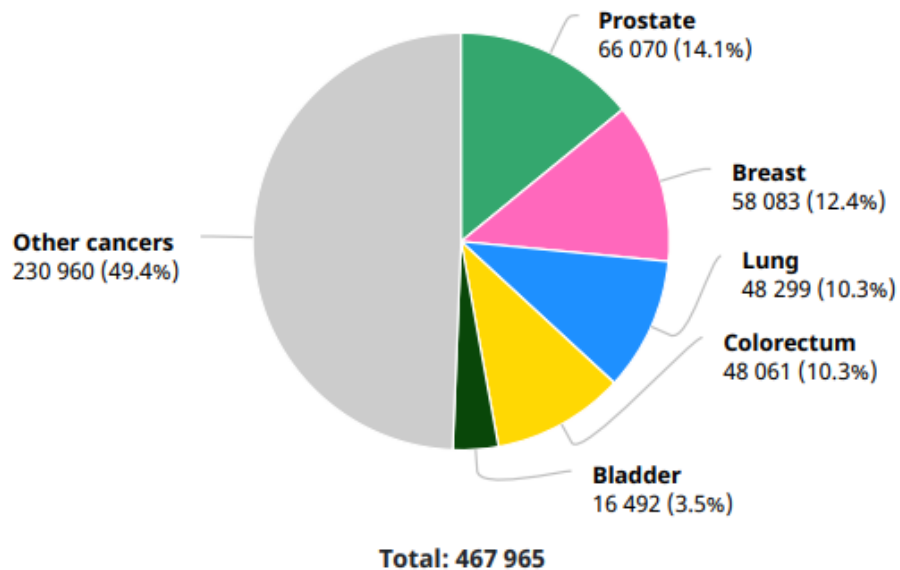


- Incidence en 2020 = 467 965 nouveaux cas
 - 260 169 hommes
 - 207 796 femmes
- Mortalité en 2020 = 185 621 décès
 - 105 004 hommes
 - 80 617 femmes

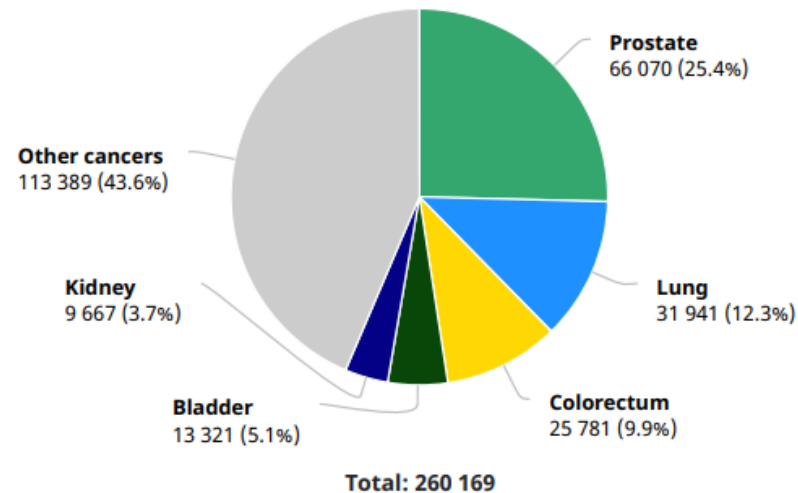
Figure 2. Évolution de l'incidence et de la mortalité pour tous les cancers, France, 1980-2012



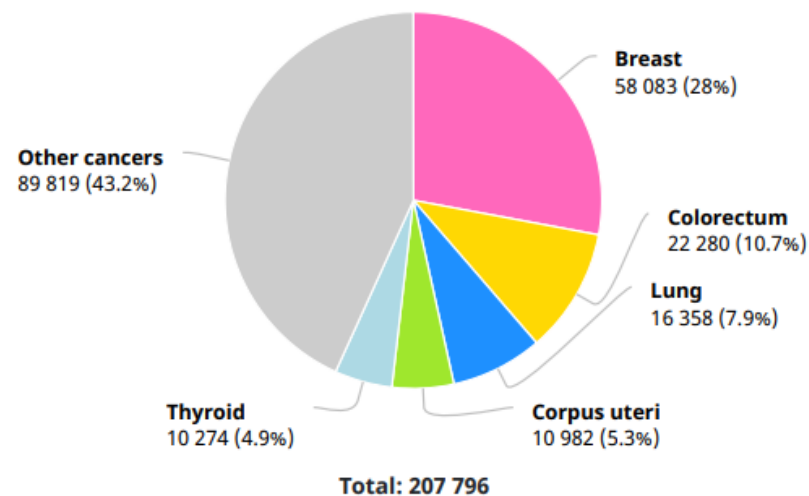
Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



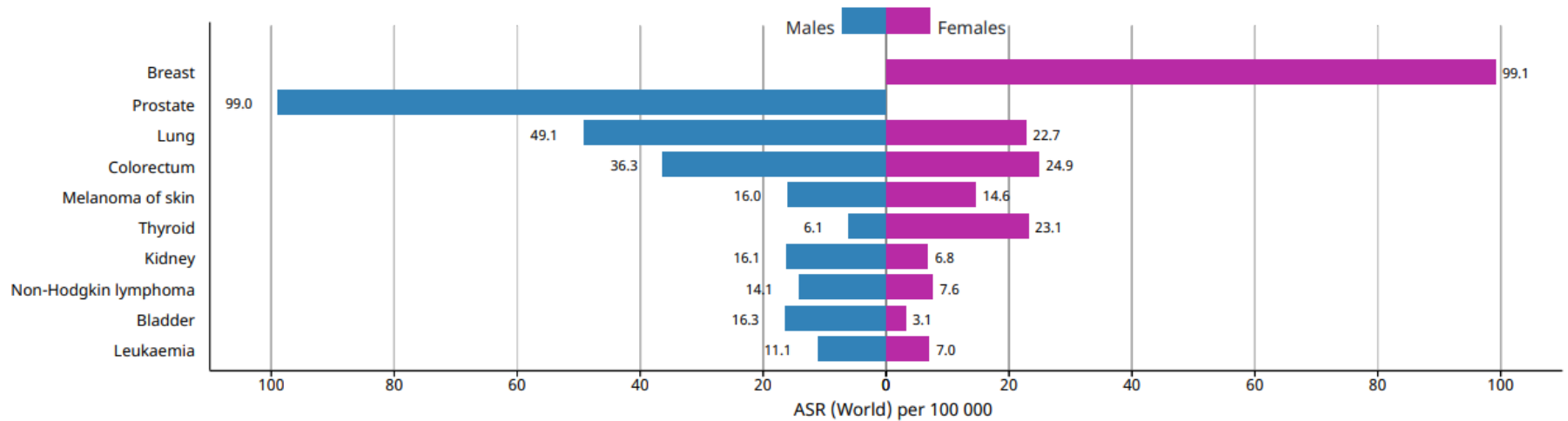
Number of new cases in 2020, males, all ages



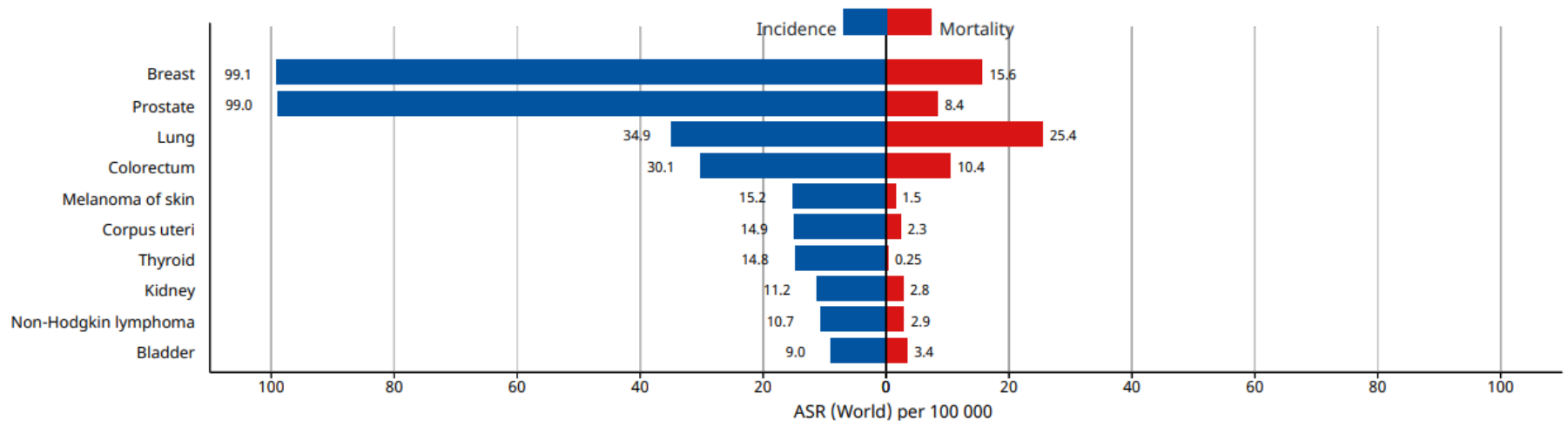
Number of new cases in 2020, females, all ages



Age-standardized (World) incidence rates per sex, top 10 cancers



Age-standardized (World) incidence and mortality rates, top 10 cancers



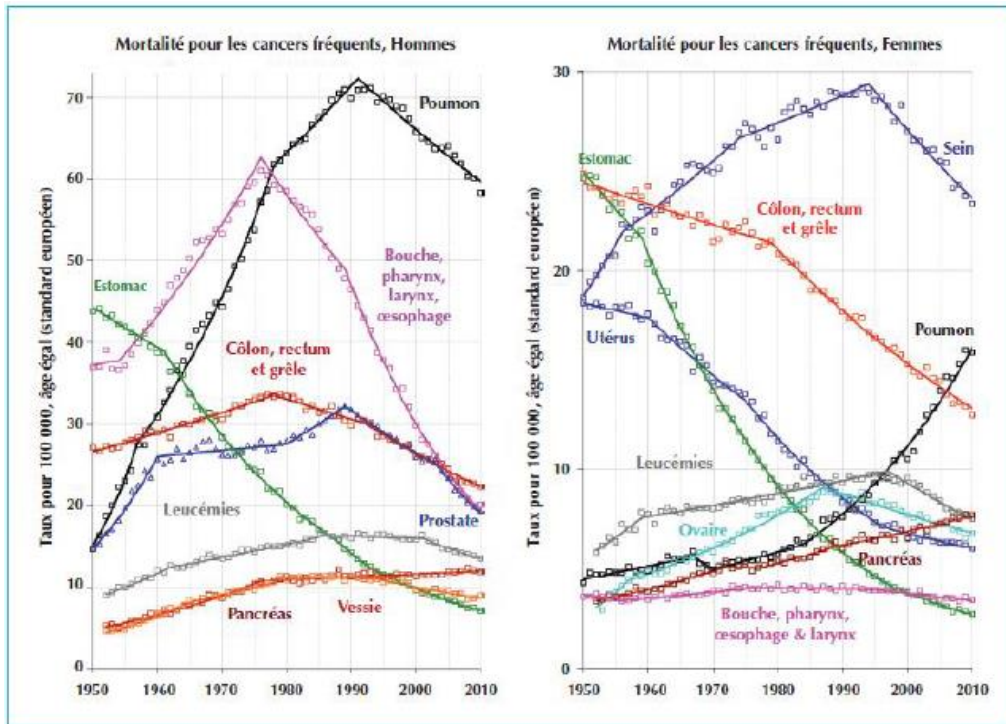
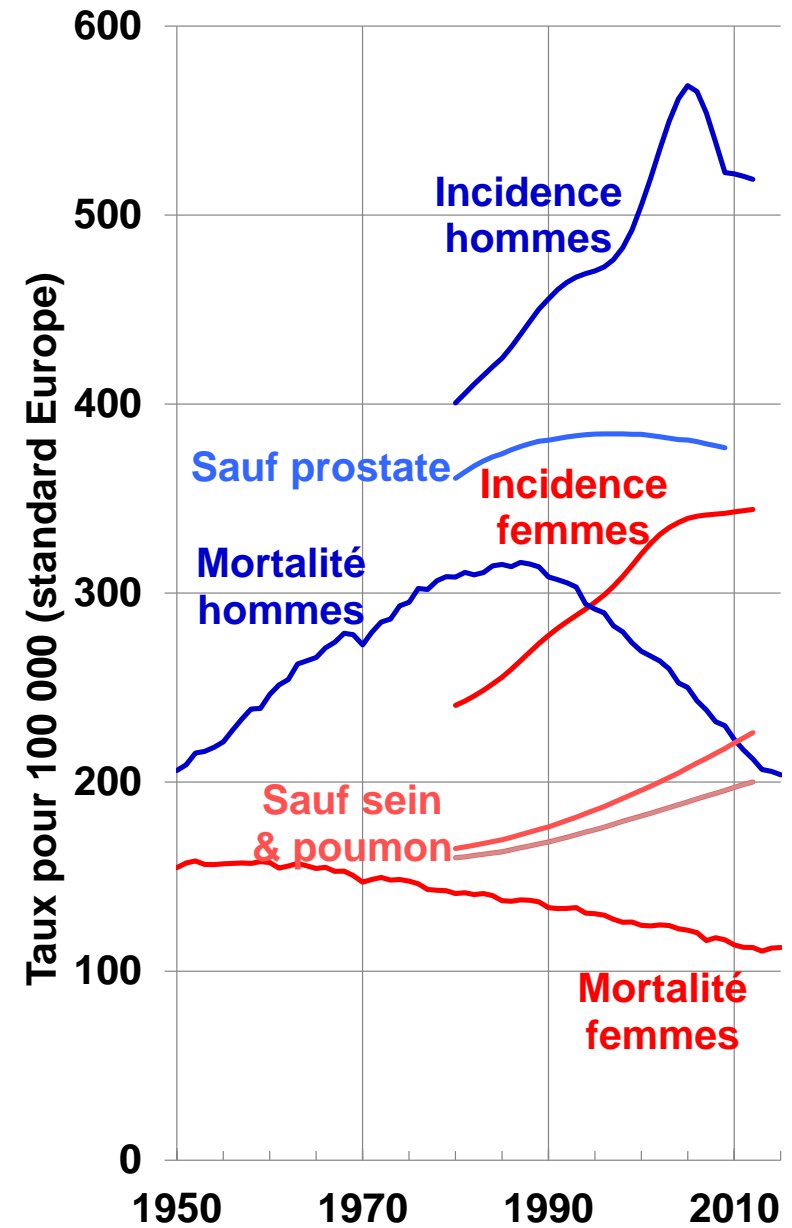
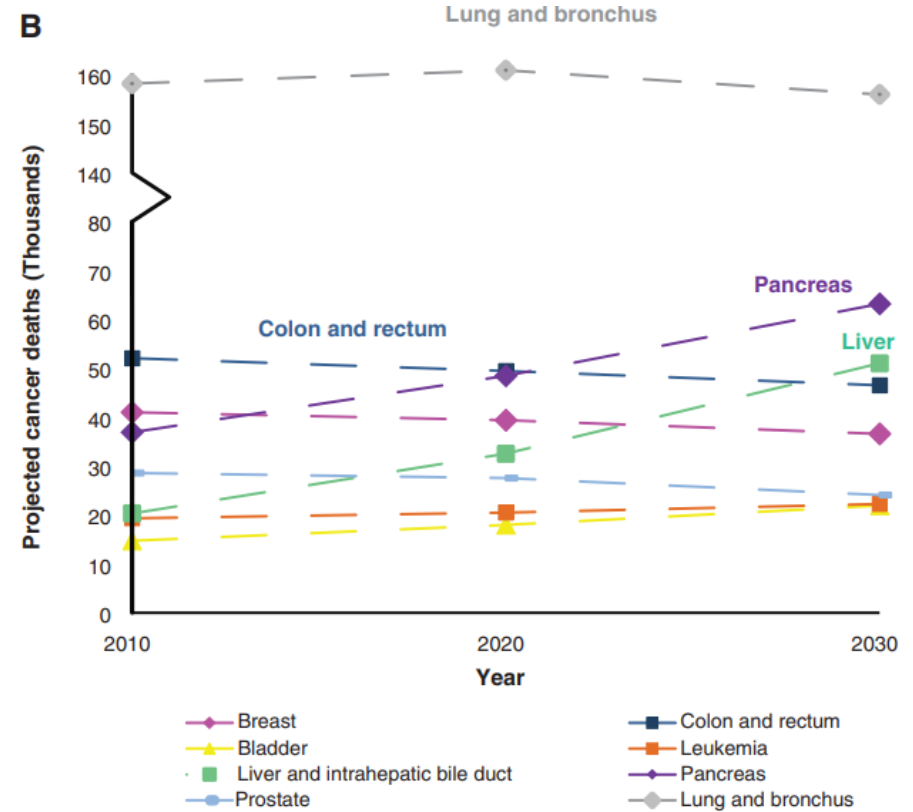
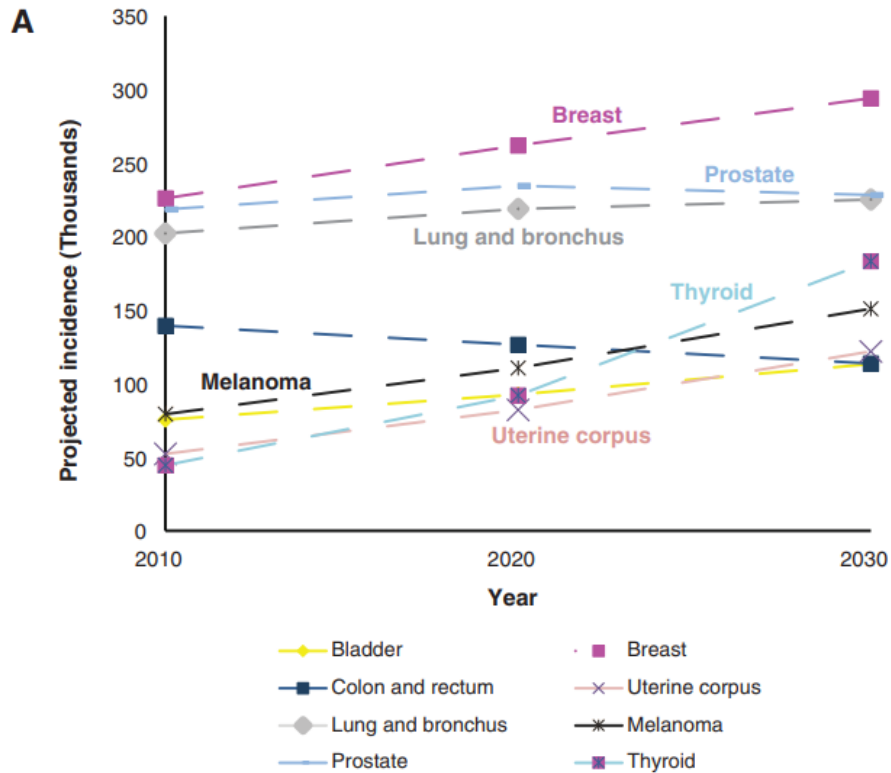


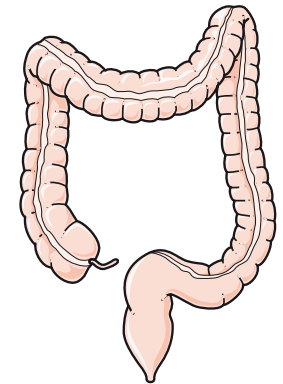
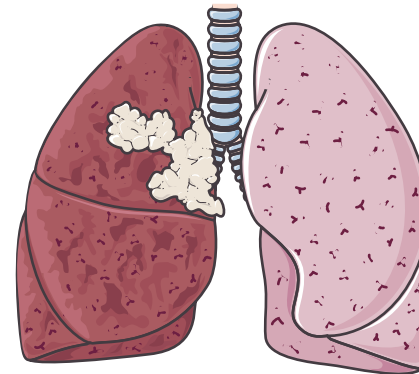
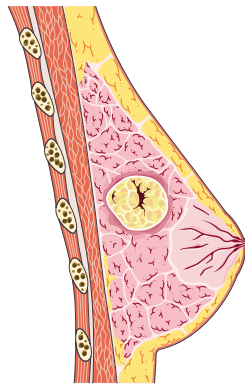
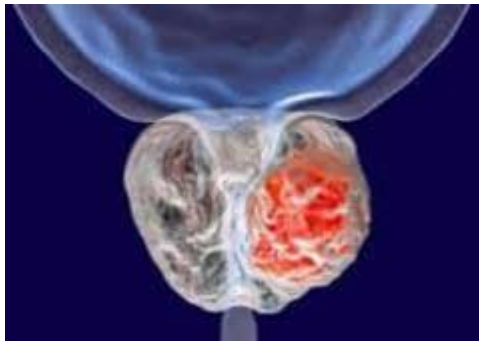
Figure 1. Mortalité pour les cancers fréquents par sexe en France.



Epidémiologie

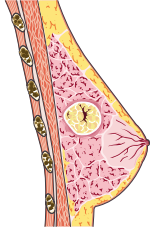
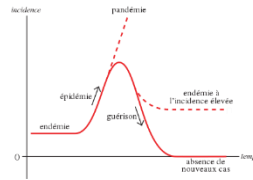


Cancers les plus fréquents: sein, prostate, poumon, côlon-rectum

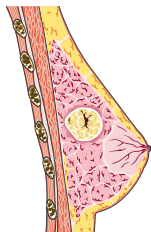
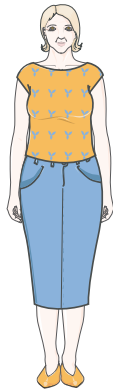


Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Prostate	66 070	1	14.1	12.59	9 060	6	4.9	0.59	258 722	819.02
Breast	58 083	2	12.4	10.55	14 183	3	7.6	1.65	236 658	702.58
Lung	48 299	3	10.3	4.34	37 095	1	20.0	3.07	59 708	91.47
Colon	29 489	4	6.3	1.99	15 025	2	8.1	0.72	85 607	131.15
Bladder	16 492	5	3.5	1.07	7 713	7	4.2	0.34	53 399	81.81
Melanoma of skin	16 449	6	3.5	1.58	2 125	18	1.1	0.15	56 136	86.00
Rectum	16 433	7	3.5	1.26	5 428	10	2.9	0.30	51 998	79.66
Kidney	14 705	8	3.1	1.30	4 960	12	2.7	0.30	43 422	66.52
Pancreas	14 461	9	3.1	1.00	13 793	4	7.4	0.88	10 313	15.80
Non-Hodgkin lymphoma	14 446	10	3.1	1.15	5 859	9	3.2	0.28	44 809	68.65
Thyroid	13 109	11	2.8	1.50	465	26	0.25	0.03	50 301	77.06
Leukaemia	11 720	12	2.5	0.87	6 907	8	3.7	0.34	33 511	51.34
Liver	11 504	13	2.5	0.94	10 274	5	5.5	0.72	11 049	16.93
Corpus uteri	10 982	14	2.3	1.87	2 698	17	1.5	0.26	42 581	126.41
Stomach	7 140	15	1.5	0.53	5 013	11	2.7	0.32	11 301	17.31
Brain, central nervous system	7 122	16	1.5	0.67	4 871	13	2.6	0.44	21 030	32.22
Multiple myeloma	6 967	17	1.5	0.49	3 720	16	2.0	0.19	18 442	28.25

Epidémiologie



Cancer du sein
Cancer colorectal
Cancer du poumon



Cancer du sein
Cancer du poumon
Cancer colorectal

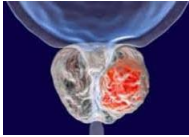
Incidence



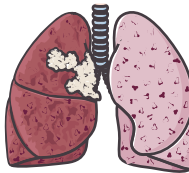
Mortalité

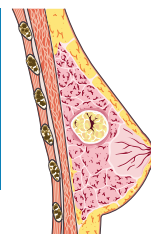


Cancer de la prostate
Cancer du poumon
Cancer colorectal



Cancer du poumon
Cancer colorectal
Cancer de la prostate





- **1^{er} cancer** en terme de fréquence et de mortalité chez la femme

Prévalence en 2020 = **58 083 femmes**

Taux incidence = **99,1 / 100 000 femmes**

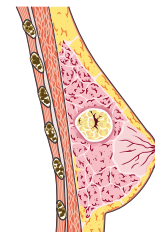
Mortalité en 2020 = 14 183 décès

Taux de mortalité = **15,6 / 100 000**



Existe aussi chez l'homme

FdR NON modifiables	FdR modifiables
Age	Alcool
Antécédents fam et perso	Surpoids / Obésité
Prédisposition génétique	Inactivité physique
	Reproduction (THM, allaitement insu, nulliparié...)
	...



Niveaux de risque

Faible

Femmes porteuse mutation BRCA 1 / 2 indemnes avec mastectomie bilatérale prophylactique

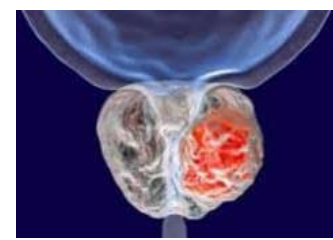
Moyen

Femmes 50-74 ans
Femmes testées négatives BRCA 1 / 2 (famille mutée)

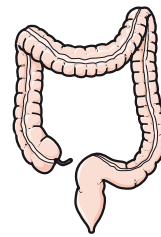
Haut risque

Mutation BRCA 1 / 2
ATCD perso cancer sein
ATCD perso RTh haute dose (Hodgkin)
ATCD perso lésions « frontières » sein
ATCD familiaux cancer sein/annexes

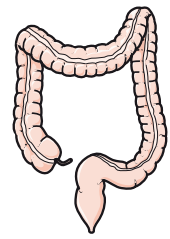
Cancers de la prostate



- **1^{er} cancer** en terme de fréquence chez l'homme
Incidence en 2020 = **66 070 nouveaux cas**
Taux incidence = **99 / 100 000 hommes**
- **3^{ème} cancer** en terme de mortalité chez l'homme
Mortalité en 2020 = **9060 décès**
Taux de mortalité = **8,4 / 100 000 hommes**
- FdR
 - Age (probabilité faible avant 50ans et augmente avec l'âge)
 - Hérité / ATCD familiaux
 - Appartenance ethnique (origine antillaise)



- 4^{ème} cancer en terme d'incidence, en 2020 = 48 061 nouveaux cas
 - 3^{ème} cancer chez l'homme, 25 781 nvx cas; TI = 36,3 / 100 000
 - 2^{ème} cancer chez la femme, 22 280 nvx cas; TI = 24,9 /100 000
- 2^{ème} cancer en terme de mortalité, en 2020 = 15 025 décès
- FdR
 - Age: risque augmente ++ après 50ans
 - ATCD perso/fam adénome ou CCR
 - ATCD perso MICI
 - Génétique : PAF, syndrome de Lynch (HNPCC)
 - Modifiables: conso importante viande rouge, alcool, tabac, sédentarité, surpoids/obésité, conso faible en fibre



Cancers du côlon-rectum

Niveaux de risque de CCR

Modéré

Population générale > 50 ans

Elevé

ATCD pers CCR ou adénome > 10mm

ATCD fam 1^{er} degré <60 ans CCR ou adénome > 10mm

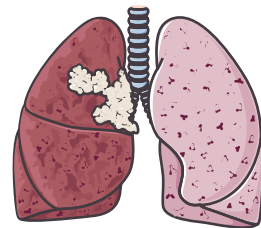
MICI

Acromégalie

Très élevé

ATCD pers ou fam Lynch / PAF / autres polyposes

Cancers du poumon



- 3^{ème} cancer en terme d'incidence, en 2020 = 48 299 nouveaux cas
 - 2^{ème} cancer chez l'homme, 31 941 nvx cas; TI = 49,1 / 100 000
 - 3^{ème} cancer chez la femme, 16 358 nvx cas; TI = 22,7 / 100 000
- 1^{er} cancer en terme de mortalité, en 2020 = 37 095 décès
- FdR
 - **TABAGISME actif ou passif** (durée expo > dose)
 - Expo cancérogènes: amiante, gaz diesel, radon, arsenic, nickel, cobalt, hydrocarbures polycycliques aromatique, silice, cadmium, certains rayonnement ionisant
 - Cannabis inhalé? RTh thorax ?



Maladie professionnelle: mésothéliome et exposition à l'amiante

Prévention

- **Prévention primaire** = action visant à réduire incidence d'une maladie dans un population saine → diminution causes/FdR = diminuer risque d'apparition
En amont maladie
- **Prévention secondaire** = identifier maladie à un stade précoce et appliquer traitement efficace pour en limiter les conséquences néfaste = s'opposer à évolution défavorable par action réalisée au début apparition cancer
Dépistage
- **Prévention tertiaire** = réduire progression et complications maladie, diminuer risques récidence = mesures destinées à réduire incapacités/ invalidités/ inconvénients, et améliorer QdV
Suivi

Prévention

	définition	action	exemple
prévention primaire	actes visant à réduire les risques d'apparition de nouveaux cas de cancer (baisse de l'incidence)	Campagne d'information et éducation pour la santé éradication des expositions à des facteurs environnementaux (cancérogènes, vaccination)	campagne anti-alcool, loi anti-tabac, interdiction amiante, vaccination HPV
prévention secondaire	actes destinés à s'opposer à une évolution défavorable (baisse de la prévalence) par une action réalisée au tout début de l'apparition du cancer	dépistage des cancers +++ (qui augmentent l'incidence) éducation pour la santé	dépistage cancer (sein, colon, col utérus)
prévention tertiaire	actes visant à réduire les complications, invalidités, rechutes... consécutives au cancer	suivi des patients	suivi d'un patient dont le cancer a été traité, prévention risque rechute, soutien médical et psychosocial

FdR principal = **infection HPV**

HPV 16 et 18 = oncogènes +++

Evo infection HPV rare et lente → <0,3% cancer

→ **VACCINATION ANTI-HPV**

Filles de 11 à 13 ans: 2 injections à 6 mois intervalle

Rattrapage 14-19 ans : 3 injections (0, 2 et 6 mois)

Garçons de 11 à 13 ans: 2 injections à 6 mois intervalle

Rattrapage 14-19 ans : 3 injections (0, 2 et 6 mois)

Relations homoS rattrapage jusqu'à 26 ans, schéma 3 inj

Dépistages

= Identifier les sujets atteints d'une maladie / anomalie passée jusque là inaperçue → Asymptomatique

- Dépistage **organisé** → population définie
 - Obj = réduction mortalité spécifique maladie dans la population dépistée
- Dépistage **individuel** → individu selon ATCD et FdR spécifiques
- **Avance au diagnostic** = dg plus précoce mais ttt pas efficace pour retarder décès → survie paraît allongée mais pas bénéfice réel
- **Biais évolutivité** = dépistage préférentiel T évo plus lente
- **Biais de sur-diagnostic** = dépistage de T qui n'auraient jamais été dg en absence dépistage (maladie indolente...)

Dépistages

- **Objectif** = Diminuer la mortalité spécifique liée à la maladie

Dépistage organisé	Dépistage individuel
Protocole de santé publique	Adapté à chaque individu
Initiative des pouvoirs publics	Initiative des médecins
Populations bien définies	Individus selon ATCD et FdR
Régulièrement évalué	Non évalué

Population à risque **modéré** = **femme** entre 50 et 74 ans, sans FdR

Examen clinique mammaire + mammographie bilatérale avec 2 incidences

Relecture mammographie par centre spé si 1^{ère} lecture considérée normale

Tous les deux ans

→ Diminution mortalité spé cancer sein de 15 à 21%



Femmes à haut risque = suivi spécifique

Dépistage **organisé** de masse

Population à risque **modéré**
entre 50 et 74 ans

Test immunologique de
recherche de sang dans les
selles

Puis coloscopie si positif

Tous les deux ans

Si coloscopie nég = à 5 ans

Dépistage **individuel**

- Population à risque **élevé**
ATCD pers/fam, MICI

Coloscopie

- Population à risque **très élevé**
Lynch, PAF

Cs oncogénétique

Dépistage = Chromocoloscopie

Risque moyen

(risque CCR vie entière 3-4 %)

Dépistage organisé

Risque élevé

(risque CCR vie entière 4-10 %)

Risque très élevé

(risque CCR vie entière 40-100 %)

Dépistage individualisé et suivi adapté au niveau de risque

(antécédents personnels et familiaux, existence de symptômes)

	Moyen	Élevé	Très élevé
Personnes concernées	<p>Population générale</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50 à 74 ans. • asymptomatique. 	<p>Antécédents personnels de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Crohn colique. • Rectocolite hémorragique. <p>Antécédents d'adénome* ou de CCR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personnel. • Familial (1^{er} degré). 	<p>Prédisposition héréditaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polyposes adénomateuses familiales (PAF). • Cancer colorectal héréditaire non polyposique (syndrome de Lynch).
Stratégie de dépistage	<p>Dépistage organisé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Test de recherche de sang occulte dans les selles (tous les 2 ans). 	<p>Dépistage individuel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultation gastro-entérologique/ suivi spécialisé. • Coloscopie*/Chromoendoscopie**. 	<p>Dépistage individuel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultation oncogénétique (recherche mutation). • Consultation gastro-entérologique. • Chromoendoscopie**.

Femmes de 25-65 ans

SAUF: - ATCD FCU anormal tant que HPV+



- Suspicion clinique cancer du col (colposcopie +/- biopsie ou conisation)
- Hystérectomie totale pour raison autre qu'une patho cervicale

➤ 25 - 29 ans = **examen cytologique = FCU** tous les 3 ans, après 2 premiers tests réalisés à 1 an d'intervalle et dont les résultats sont normaux.

➤ 30 - 65 ans = **test HPV-HR** réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique normal puis tous les 5 ans

Si test HPV-HR positif → examen cytologique



Vaccination HPV ne dispense pas du dépistage

Diagnostic des cancers

➤ **Terrain prédisposant**

Génétique

Professionnel

Expo personnelle

➤ Symptômes

➤ Anomalies biologiques

➤ Anomalies imagerie



→ Dépistage organisé

→ Dépistage individuel

→ Démarche initiée sur point d'appel

→ Fortuite

- **Syndrome cachectique et inflammatoire**
= signes en lien avec AEG et état inflammatoire lié au cancer
- **Syndrome tumoral**
= signes clinique / radio / bio liés à présence masse tumorale (primitive ou métastase) et à ses conséquences locorégionales
- **Syndrome paranéoplasique**
= manifestation systémiques liées à la production tumorale d'une substance pseudo-hormonale ou à des phénomènes auto-immuns en rapport avec une réaction inflammatoire anti-tumorale

Altération état général

Asthénie, anorexie, amaigrissement/dénutrition, sarcopénie

Fièvre et sueurs nocturnes

Douleurs

Autres...

Dépendant de la tumeur primitive / localisation métastatique

MTEV +++

Syndromes paranéoplasiques / auto-immunité

Rares

Peuvent être inauguraux

Syndromes paranéoplasiques / syndrome sécrétant

Cancers bronchiques petites cellules

TNE

Régressent avec traitement du cancer

	Syndrome	Mécanisme	Cancers associés
Endocrinologique	SIADH	ADH	Poumon, SNC
	Syndrome cushingoïde	ACTH ectopique	Poumon
	Hypercalcémie	PTH-rp	Poumon, Sein, Rein, Ovaire
	Syndrome carcinoïde	Sérotonine, 5HIAA	TNE grêle
	Hypoglycémie	Insuline	Insulinome
	Syndrome Zollinger-Ellison	Gastrine	Gastrinome
	Erythème nécrolytique migrateur	Glucagon	Glucagonome
	Panniculite Weber Christian	Lipase	Pancréas
	Gynécomastie	hCG	Tumeurs germinales
Neurologique	Ataxie cérébelleuse subaiguë	Ac anti-Hu, anti-Yo	Poumon, Sein, Ovaire
	Encéphalite limbique	Ac anti-NMDA, anti-Hu	Poumon
	Neuropathie sensitive subaiguë Denny-Brown	Ac anti-Hu	Poumon, Sein, Ovaire
	Syndrome myasthéniforme Lambert-Eaton	Ac anti-canaux calciques	Poumon
	Myasthénie	Ac anti-AchR, anti-MuSK	Thymus
Hémato	Anémie hémolytique	Immunologique	Thymus
	Polyglobulie	Erythropoïétine	Rein, CHC, hémangioblastome
	MVTE, Sd Trousseau, CIVD, MAT	Hypercoagulabilité	TOUS (Estomac, Pancréas ++)
Néphro	Glomérulonéphrite extra-membraneuse	Auto immunité	Poumon, Estomac, Ovaire, thymus
Immunité	Dermatomyosite; Polymyosite	Auto immunité	Poumon, Sein, Ovaire
	Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique Pierre-Marie	Auto immunité	Poumon
	Syndrome de Stauffer	Auto immunité	Rein
	Fièvre paranéoplasique	IL-6, Inflammation	TOUS (M+ hépatique ++)

- Syndrome **cachectique et inflammatoire**
 - ↳ albumine, préalbumine
 - ↗ CRP, fibrinogène

- Syndrome **tumoral**
 - Cholestase ictérique
 - Apparition diabète
 - Élévation LDH, Hypercalcémie (M+ os)
 - ...

- Syndrome **paranéoplasique**
 - Hypercalcémie (PTHrp)
 - Hyponatrémie (SIADH)
 - Dosage hormonaux anormaux
 - ...

Histologie / Cytologie → Tumeur primitive / Métastase

- **CONFIRMATION DIAGNOSTIC** = preuve anatomo-pathologique

Diagnostic cancer = ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Bénin/Malin

Tissu d'origine (carcinome/ sarcome/ mélanome/ gliome/ astrocytome/
tumeur germinale...)

- Evaluation pronostic

Grade histo-pronostic : Score de Gleason, SBR

Stadification → groupe homogène pronostic et ttt

- Personnalisation traitements

Stade 0	Cancer in situ
Stade 1	T unique petite taille, 0 gg, 0 M+
Stade 2	Localisation limité organe origine
Stade 3	Extension loco-régionale et/ou ganglionnaire
Stade 4	Métastases

Site et type de prélèvement

- Balance B/R, Accessibilité et Rentabilité

Matériel frais → extemporané, analyse IF directe, analyse histo-enzymatique

⚠ **Hémopathie, sarcome, tumeurs pédiatriques**

Renseignements clinique +++

Analyse extemporanée

= analyse anatomo-pathologique en cours d'intervention chirurgicale

→ **Résultat impacte l'acte en cours +++**

Acheminement immédiat

Analyse rapide donc moins exhaustive

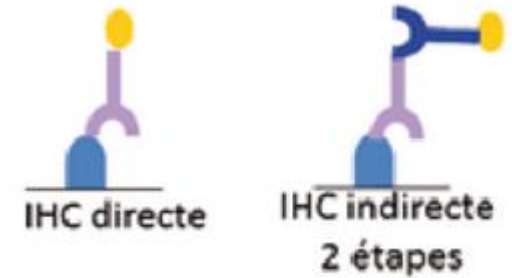
Tissu frais

Immuno-histo/cyto-chimie → recherche protéine

Ac + système de révélation

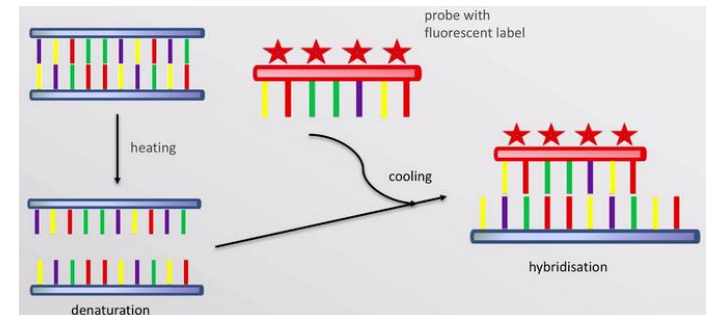
Qualitative et quantitative

Prélèvements frais++



Hybridation *in situ* → recherche ARN/ADN

Sonde couplée à système révélation



Biologie moléculaire → recherche mutations

Analyses multiples

Associés a un seul type de cancer ou à plusieurs cancers différents
Ne concerne pas tous les cancers

 **PAS SPECIFIQUES = peuvent être augmentés dans autres affections**

Dosage dans sang / urines ...

Rôle dans dépistage / diagnostic / suivi

Marqueurs	Cancers
PSA	Prostate
hCG, aFP	Tumeurs germinales
ACE	Colon
CA 125	Ovaire
CA 15-3	Sein
aFP	CHC

= évaluer terrain, gravité comorbidités, complications

→ **DETERMINER TRAITEMENTS ENVISAGEABLES**

Clinique

- **Performance status** → impact TTT
- Evaluation onco-gériatrique globale (>70ans, G8)

PS 0	Asymptomatique
PS 1	Gène pour les activités soutenues
PS 2	Alité < 50% de la journée
PS 3	Alité > 50% de la journée
PS 4	Grabataire

Paraclinique

- Bilan biologique
- ECG +/- ETT, coronarographie, doppler...
- +/- EFR
- Imagerie

= évaluer extension de la maladie: localisée, métastatique

→ **SITUATION CURATIVE OU PALLIATIVE**

Adapté au primitif +++

➤ **Bilan locorégional** → stade clinico-radiologique

Taille tumeur

Envahissement local

Atteinte ganglionnaire

➤ **Bilan d'extension à distance**

Orienté selon la clinique et primitif

TDM TAP, TDM cérébral, TEP scanner, scintigraphie osseuse, IRM

Cancer prostate	Amico faible risque	+/- IRM pelvienne et TDM AP
	Amico risque intermédiaire / élevé	IRM pelvienne + TDM AP + scintigraphie osseuse
Cancer sein	T1-T2, N0	Mammographie + Echographie mammaire
	T3-T4 et/ou N+ ou inflammatoire	+ TEP scanner ou TDM TAP + scintigraphie osseuse
Cancer poumon		TDM TAP + IRM/TDM cérébrale + TEP scanner
Cancer Colon		Coloscopie + TDM TAP

Pronostic

CLASSIFICATION +++

- Stratégie thérapeutique
- Pronostic
- Groupes homogènes dans les essais thérapeutiques

Stadification TNM

Tumor : taille T primitive, envahissement local, 1→4 ou x

Node : degré envahissement ganglionnaire, 0→3 ou x

Metastasis : localisation métastatique à distance, 0→1 ou x



Propre à chaque primitif

Marge de résection

R0 = micro saines

R1 = micro envahies

R2 = macro envahies

cTNM	Clinique
pTNM	Anatomo-pathologique
usTNM	Echographique
ypTNM	Anatomo-pathologique après CTh néoadjuvante



Facteur pronostique ≠ Facteur prédictif

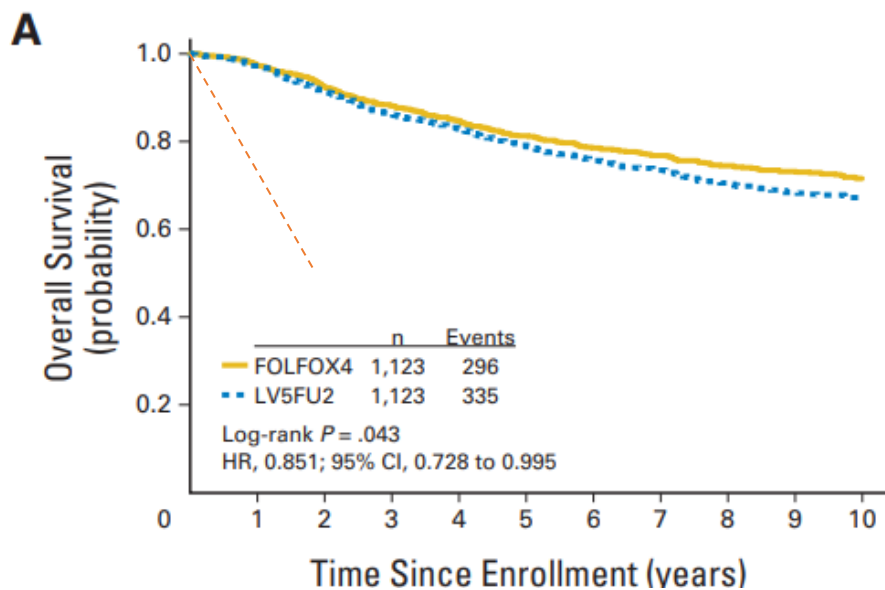
- **Clinique /patient:** PS, dénutrition, comorbidités
- **Clinique /retentissement:** M+ os avec ou sans complication neuro, risque saignement, risque dysfonction organe...
- **Anatomopathologique**
 - Degré invasion
 - Degré différenciation
 - Stade TNM ++
 - +/- Grade histo-pronostique (Gleason et prostate, SBR et sein...)
 - Anomalies moléculaires (BRAF et CCR, Ki67 et TNE...)

Stratégies thérapeutiques

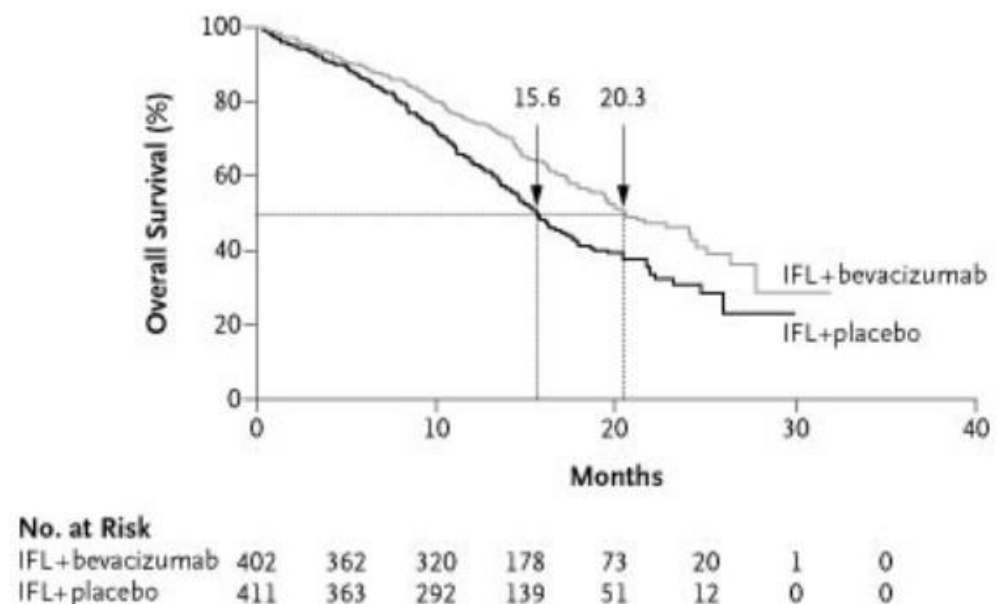
Situation curative / palliative?

Exemple du cancer colorectal

Non métastatique



Métastatique



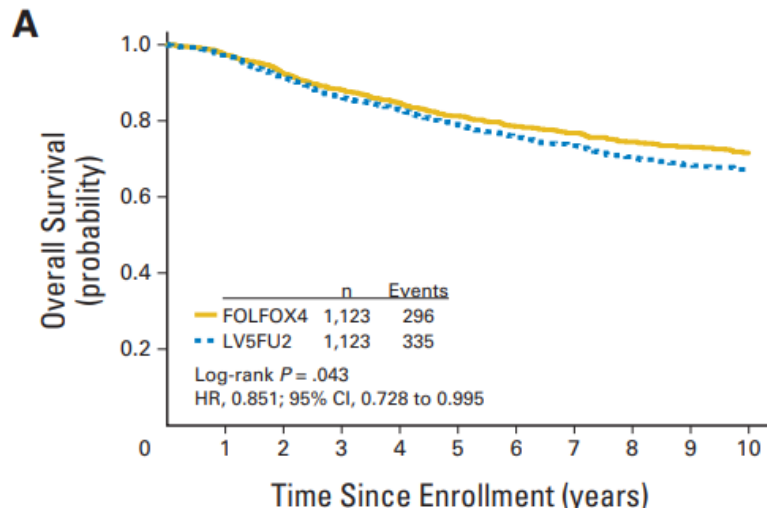
Situation curative / palliative?

Maladie curable

Objectif traitement = **GUERISON**

Rapport Bénéfice +++ / Risque

- Maladie localisée
- Maladie pauci-métastatique?
- Tumeurs germinales y compris métastatiques



Maladie non curable

On ne peut pas espérer de guérison → que peut-on apporter au patient?

Augmenter sa **survie**?

Améliorer sa **qualité de vie**?

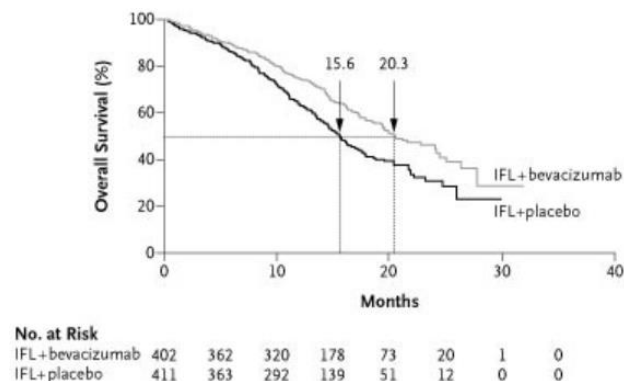
Rapport B/R ou efficacité/tolérance différents en situation métastatique

➤ Maladie multi-métastatique (sauf cas particuliers)

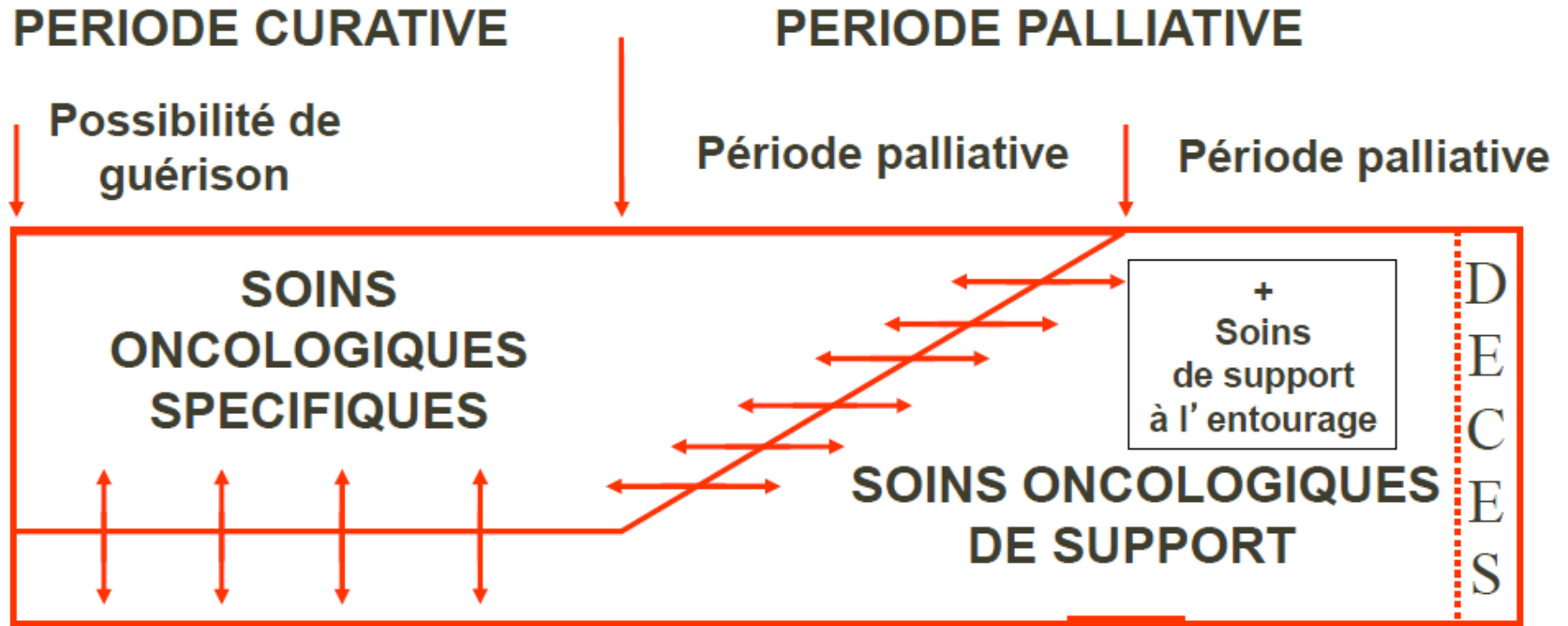
Multiples profils selon pathologie, localisation métastatiques...

un cancer unique chez un patient unique = une histoire unique

→ des stratégies adaptées



Situation curative / palliative?



Situation curative / palliative?

Chirurgie

Radiothérapie



Traitement loco-régional

**Chimiothérapie
Immunothérapie
Thérapie ciblée
Hormonothérapie**



Traitement systémique

Chirurgie

A visée curative

→ Chirurgie carcinologique

Ex colon: hémicolectomie + anastomose digestive

Ex ovaire: HT + AB + omentectomie + curage + appendicectomie

A visée palliative

→ adaptée aux symptômes du patient

Ex: stomie de dérivation en cas occlusion

chirurgie à visée hémostatique

→ traitement localisé de métastase

Ex: traitement métastase hépatique

Radiothérapie

Effets des rayonnements ionisants sur la matière

➤ Effet direct :

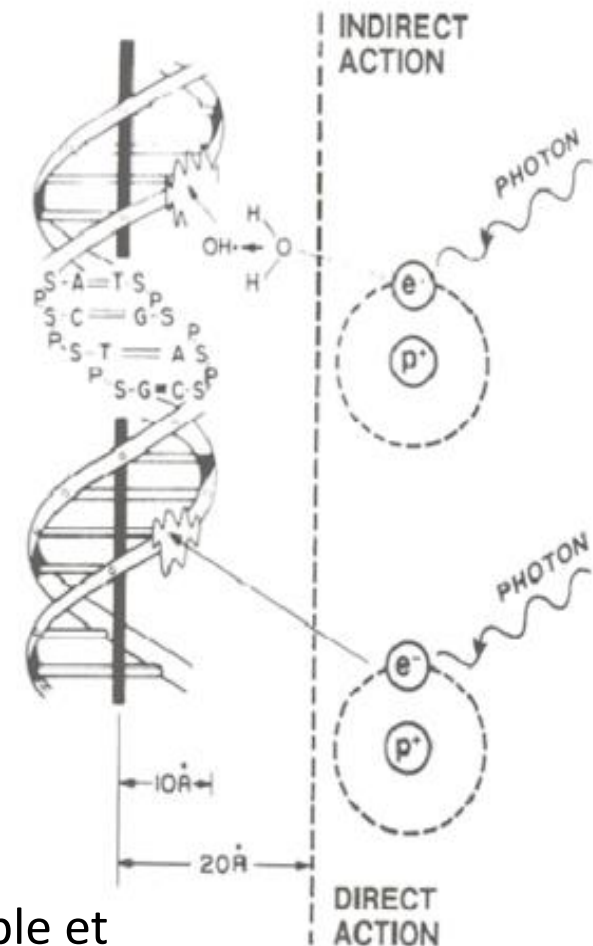
Interaction rayonnement directement avec l'ADN →
Excitation, ionisation des sucres, bases et phosphates
Création de cassures dans l'ADN
Effet minoritaire

➤ Effet indirect :

Interaction du rayonnement avec le milieu cellulaire
(composé principalement d'eau)

Radiolyse de l'eau → radicaux libres = espèce très instable et réactive → « attaquer » toutes les molécules autour d'elles pour « récupérer » leur stabilité

Attaque de l'ADN avec création de cassures de l'ADN



Radiothérapie

Conséquences des cassures de l'ADN

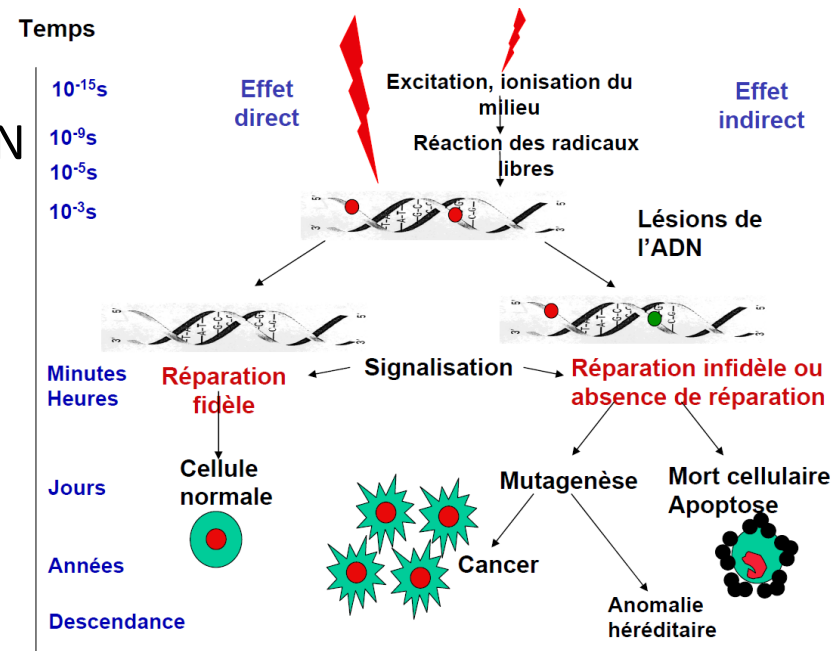
ADN = vecteur de l'information génétique

- La séquence des nucléotides ordonne la séquence des acides aminés des protéines
- ADN sert de matrice à sa propre réplication (réplication de l'ADN)

ARN sont produits à partir de matrice d'ADN
(Transcription)

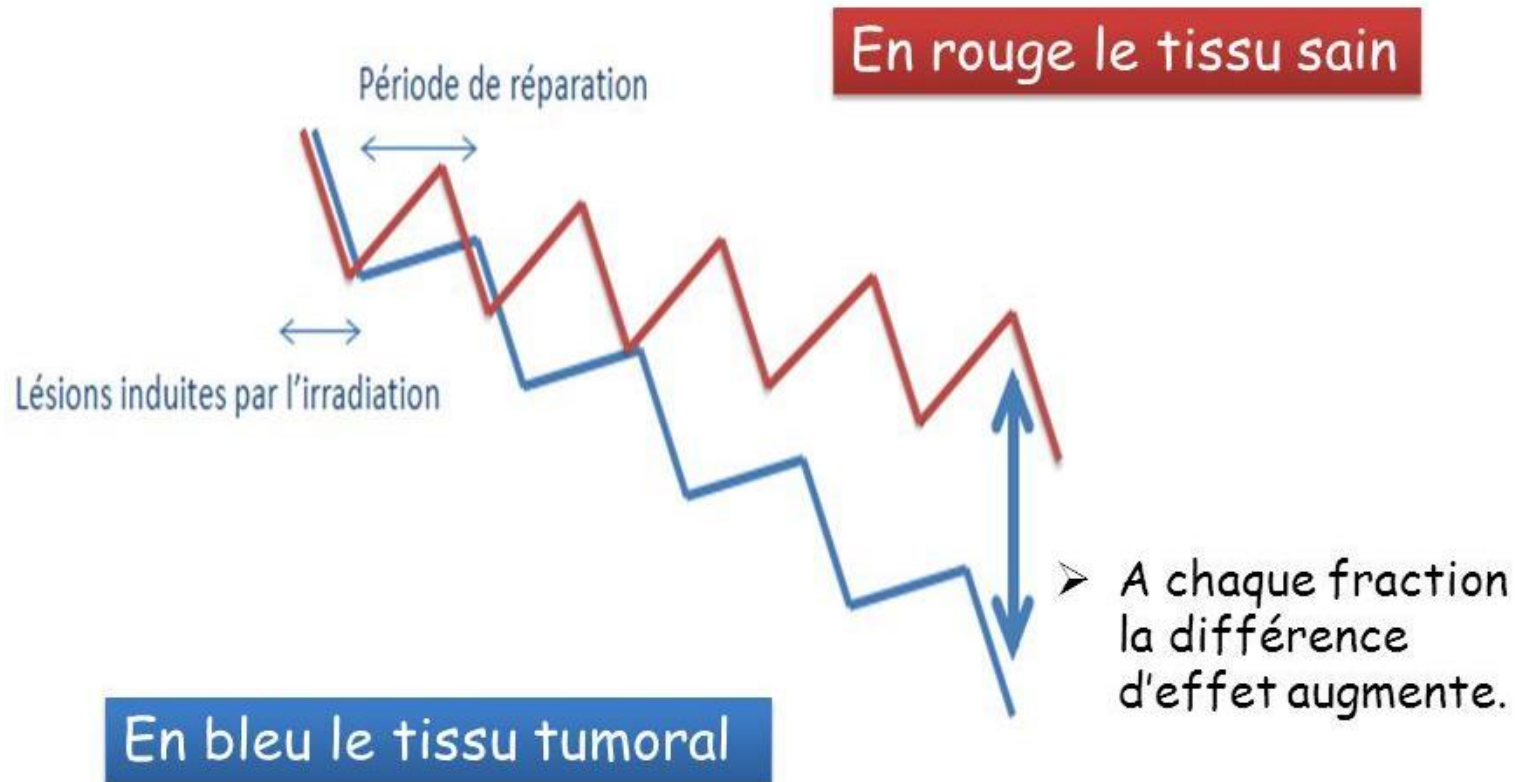
Protéines sont déterminées à partir de l'ARN
(Traduction)

→ Cassures ADN = Impossibilité de
réplication = apoptose / mort cellulaire



Traitements loco-régionaux

Radiothérapie



Radiothérapie

A visée curative

→ Protocoles spécifiques

Souvent associés à de la chimiothérapie concomitante

Ex : RCTC pré-opératoire des tumeurs rectales

Ex : RCTC tumeurs ORL

A visée palliative

→ adaptée aux symptômes du patient

Ex: irradiation vertébrale à but antalgique

Ex: irradiation à but hémostatique

→ traitement localisé de métastase

Ex: traitement métastase pulmonaire ou hépatique

Radiologie interventionnelle

Principalement à visée palliative

→ adaptée aux symptômes du patient

Ex: vertébroplastie à but antalgique

→ traitement localisé de métastase

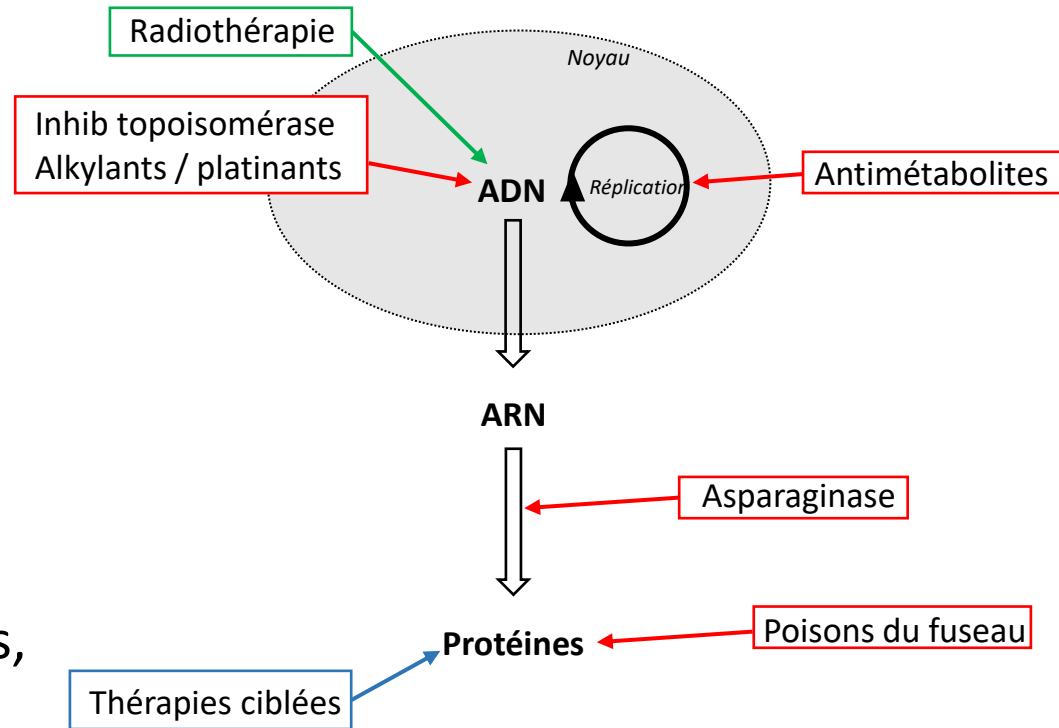
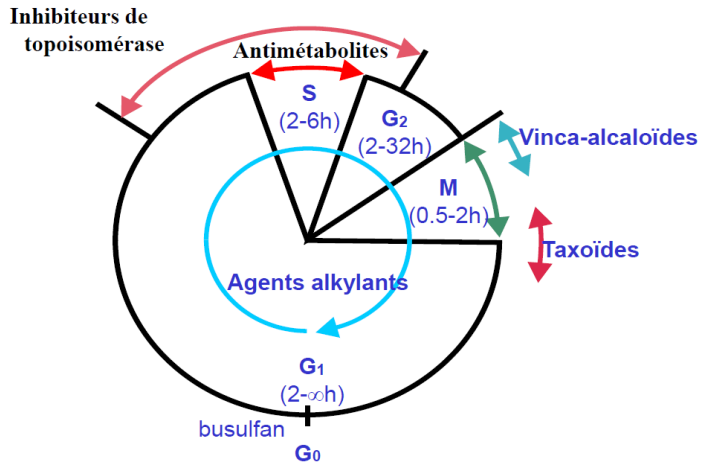
Ex: traitement métastase pulmonaire ou hépatique

A visée curative?

Ex: traitement CHC

Traitements systémiques

Chimiothérapie



Diffusion dans tout l'organisme
 → action sur lésions non accessibles au ttt locaux, multiples, non visibles...

Action **préférentielle** sur **cellules tumorales** (renouvellement, réparation)... mais **non spécifique!**

	Cibles	Effet
Chimiothérapie	Cellules à renouvellement rapide	Direct
Radiothérapie	Cellules du champs d'irradiation	Direct
Thérapies ciblées	Cellules cancéreuse	Direct
Immunothérapie	Système immunitaire	Indirect

Chimiothérapie

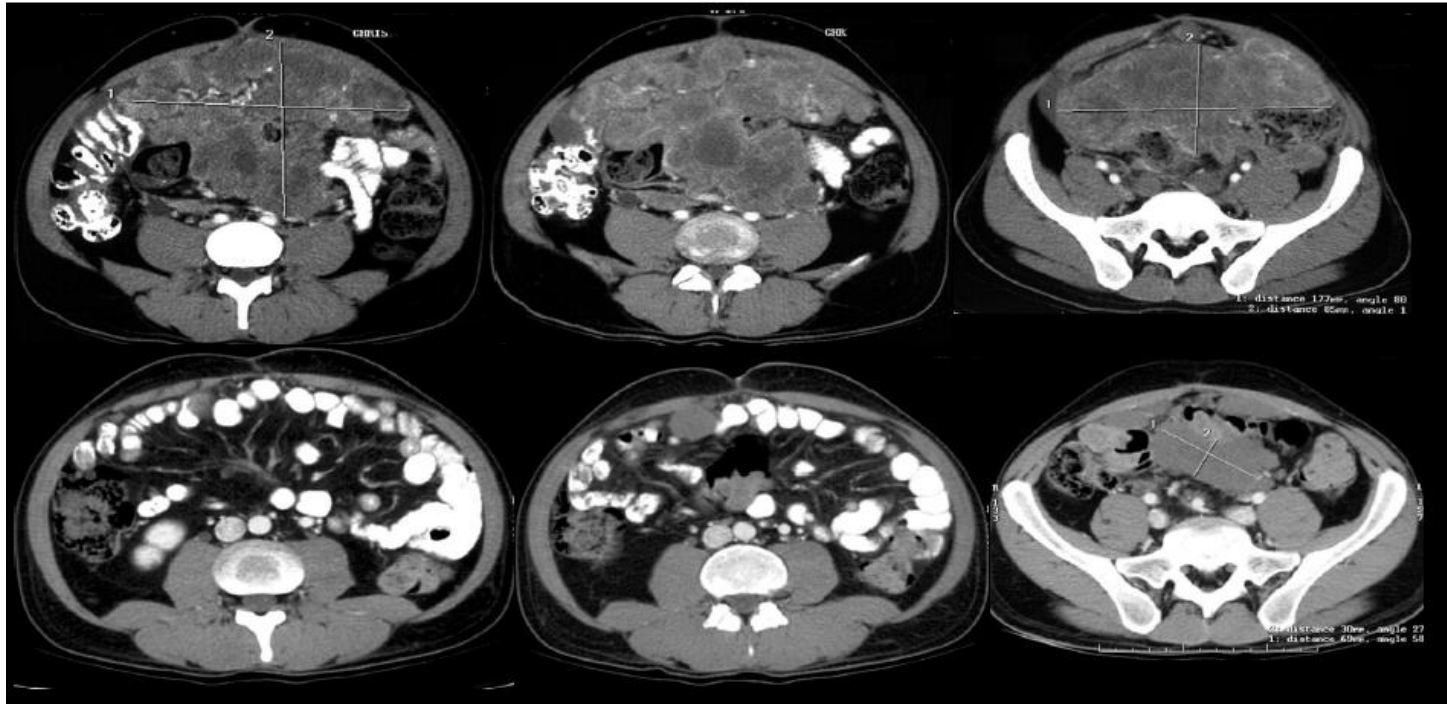
- **Chimiothérapie d'induction**
- **Radio-chimiothérapie concomitante**
- **Néoadjuvante**
- **Adjuvante**
- **Métastatique**

Traitements systémiques

Chimiothérapie

➤ Chimiothérapie d'induction

Cancer localement avancé → protocole de **préservation d'organes**



Chimiothérapie

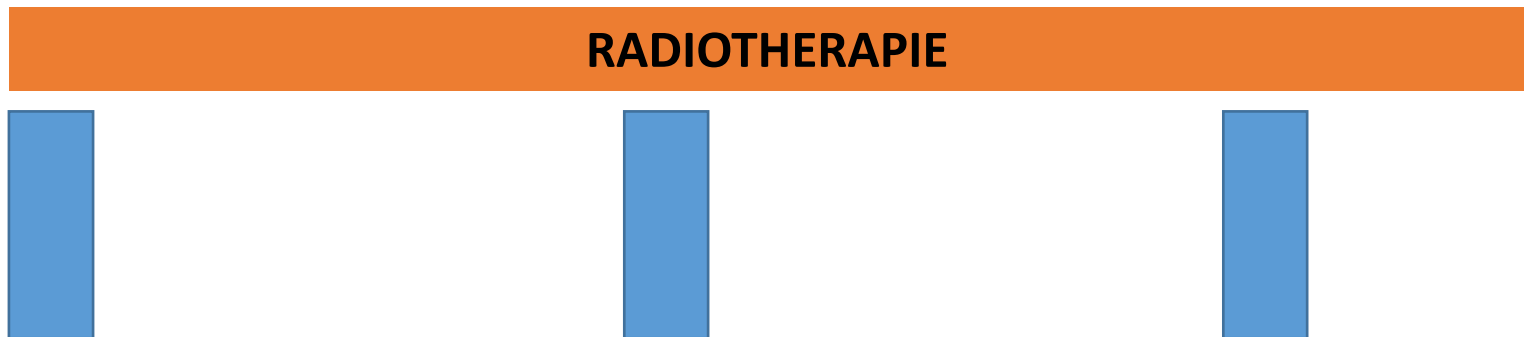
➤ Radio-chimiothérapie concomitante

Objectif: **augmenter l'efficacité** (synergie, potentialisation) →
augmenter survie

Coopération spatiale (action locale RT + action systémique CT)

Supra-additivité (RCTC > RT + CT)

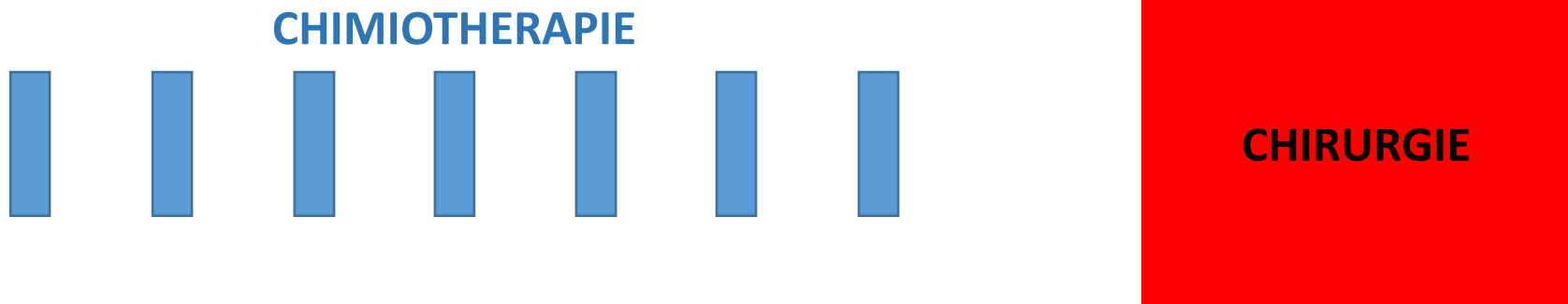
Chimiothérapie: 5FU, platines, mitomycine...



Chimiothérapie

➤ Chimiothérapie néoadjuvante

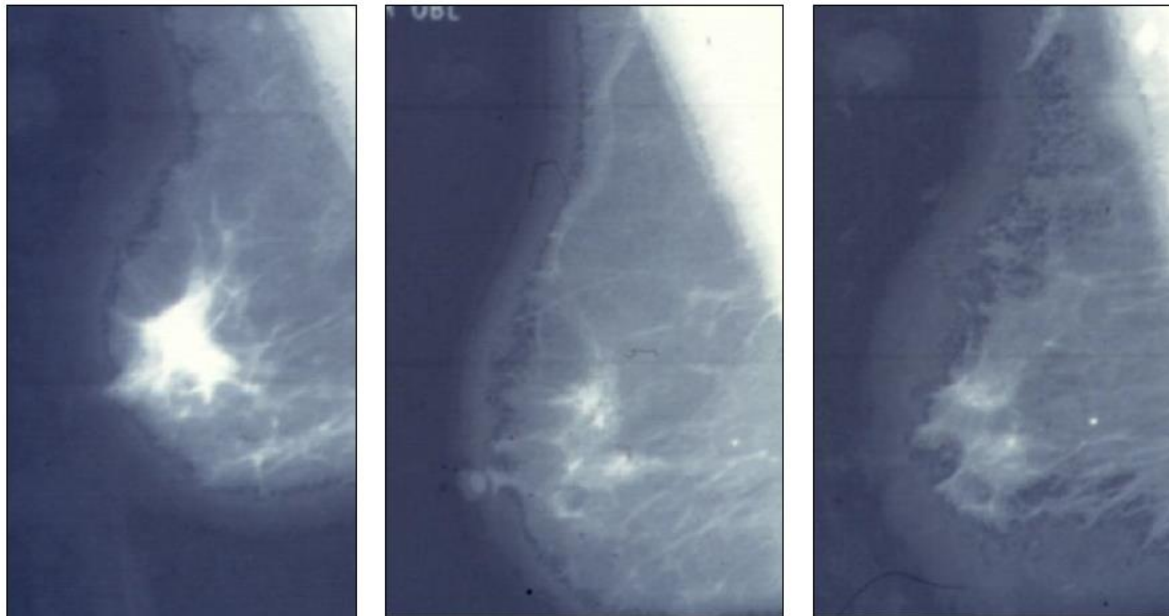
Objectif: éradiquer micro-métastases à distance + favoriser ttt local + évaluer efficacité chimiothérapie sur la tumeur (pièce opératoire)



Chimiothérapie

➤ Chimiothérapie néoadjuvante

Traitement néoadjuvant dans le cancer du sein localisé
Segmentectomie versus Mastectomie



Traitements systémiques

Chimiothérapie

➤ Chimiothérapie adjuvante

Objectif: éradiquer micro-métastases à distance



CHIRURGIE



CHIMIOTHÉRAPIE

Chimiothérapie

➤ Chimiothérapie adjuvante

Chimiothérapie adjuvante dans les cancers du sein localisés

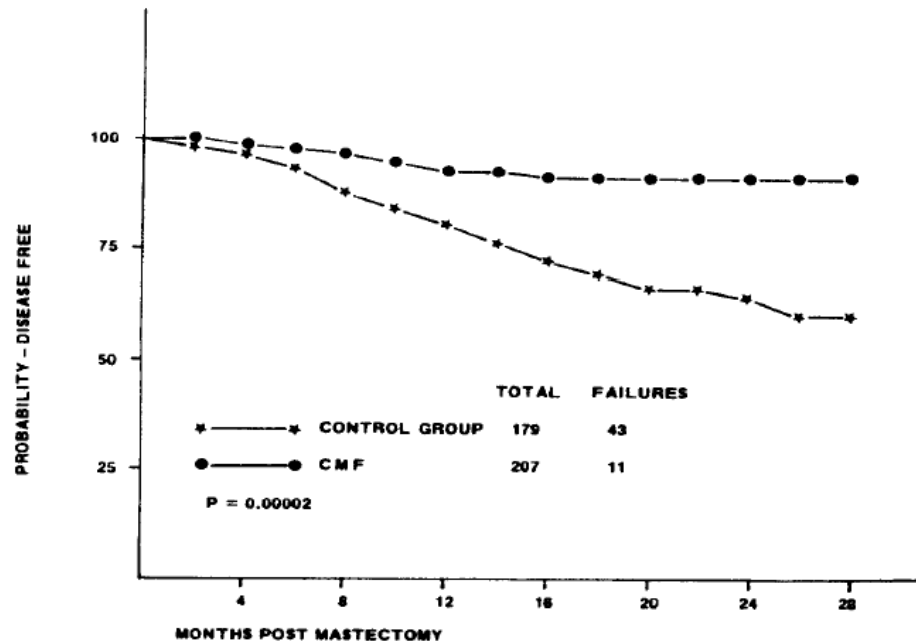


Figure 1. Treatment-Failure Time Distribution in All Evaluable Patients.

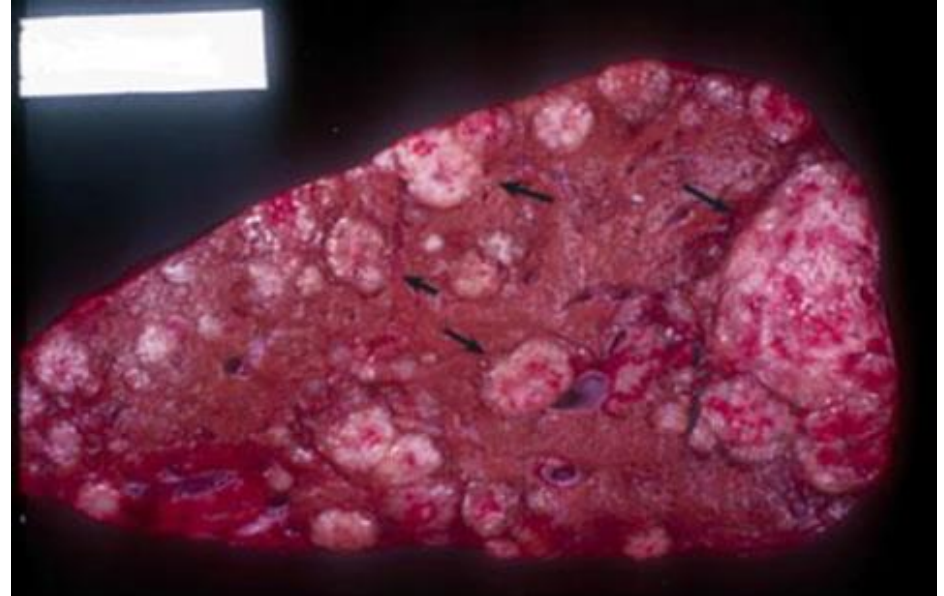
Chimiothérapie

➤ Chimiothérapie métastatique = palliative

Objectif: **augmenter la survie, améliorer la qualité de vie** (action sur les symptômes)

Cancer colique métastatique

- Survie > 3ans
- Moins d'occlusion
- Moins douleurs abdo
- Moins ascite



Traitements systémiques

Hormonothérapie

Traitement systémique

Curatif (adjuvant) ou **Palliatif** (métastatique)

Cancers **hormonodépendants**

- Sein +++
- Endomètre
- Prostate

Tamoxifène, Letrozole, Aromasine, Anastrozole, Fulvestrant
Analogues LH-RH, antagonistes LH-RH, anti-androgènes, acétate
abiraterone, enzalutamide

Traitements systémiques

Thérapies ciblées

Traitement systémique

Curatif (adjuvant) ou **Palliatif** (métastatique)

Cible une protéine qui a un rôle clé dans le développement du cancer
= **addiction oncogénique**

HER2 = trastuzumab → Sein, estomac

EGFR = osimertinib → Poumon

PARP = olaparib → Ovaire

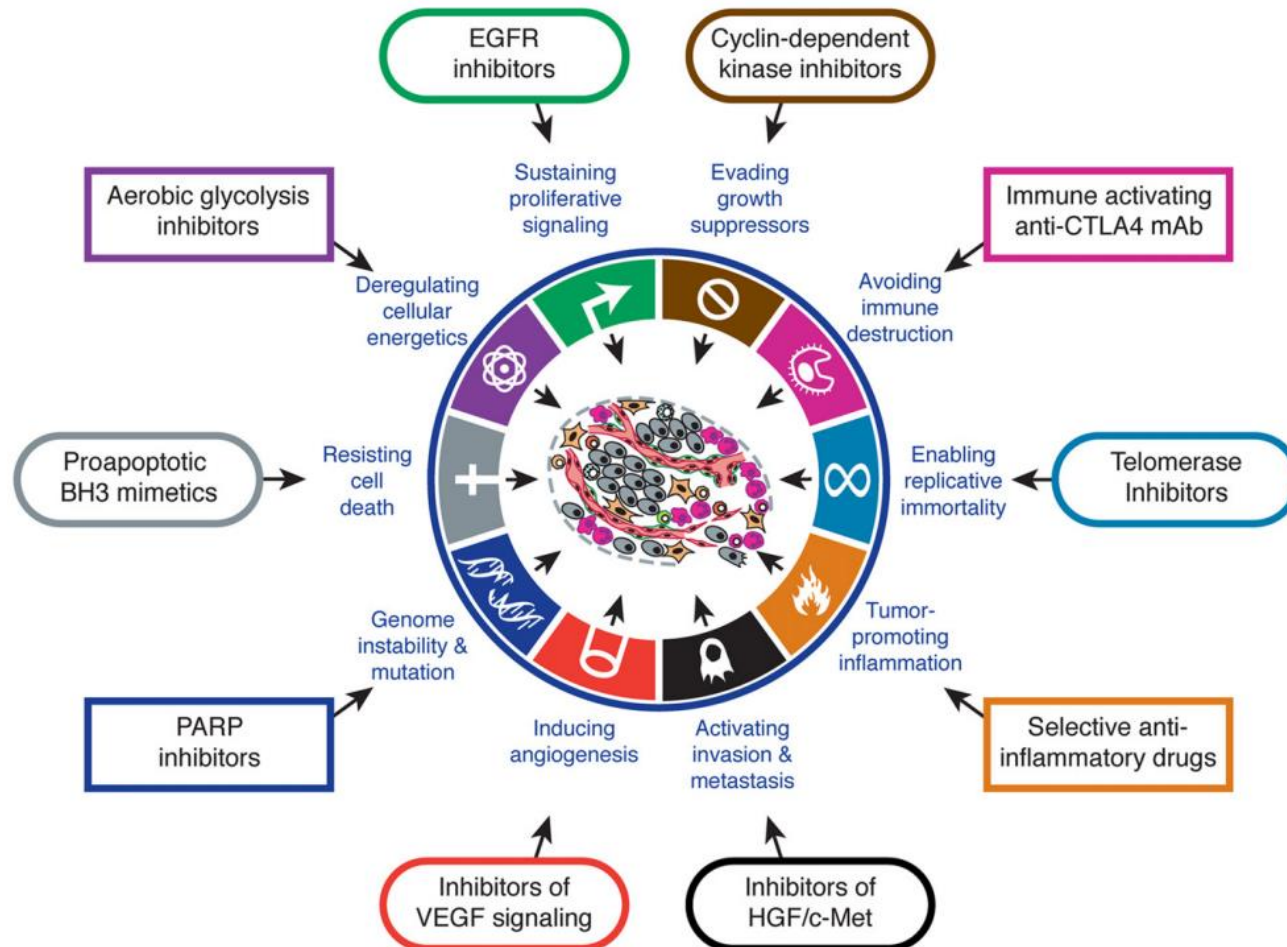
...

Toxicités différentes de la chimiothérapie et **propres** à chaque classe

Traitements systémiques

Thérapies ciblées

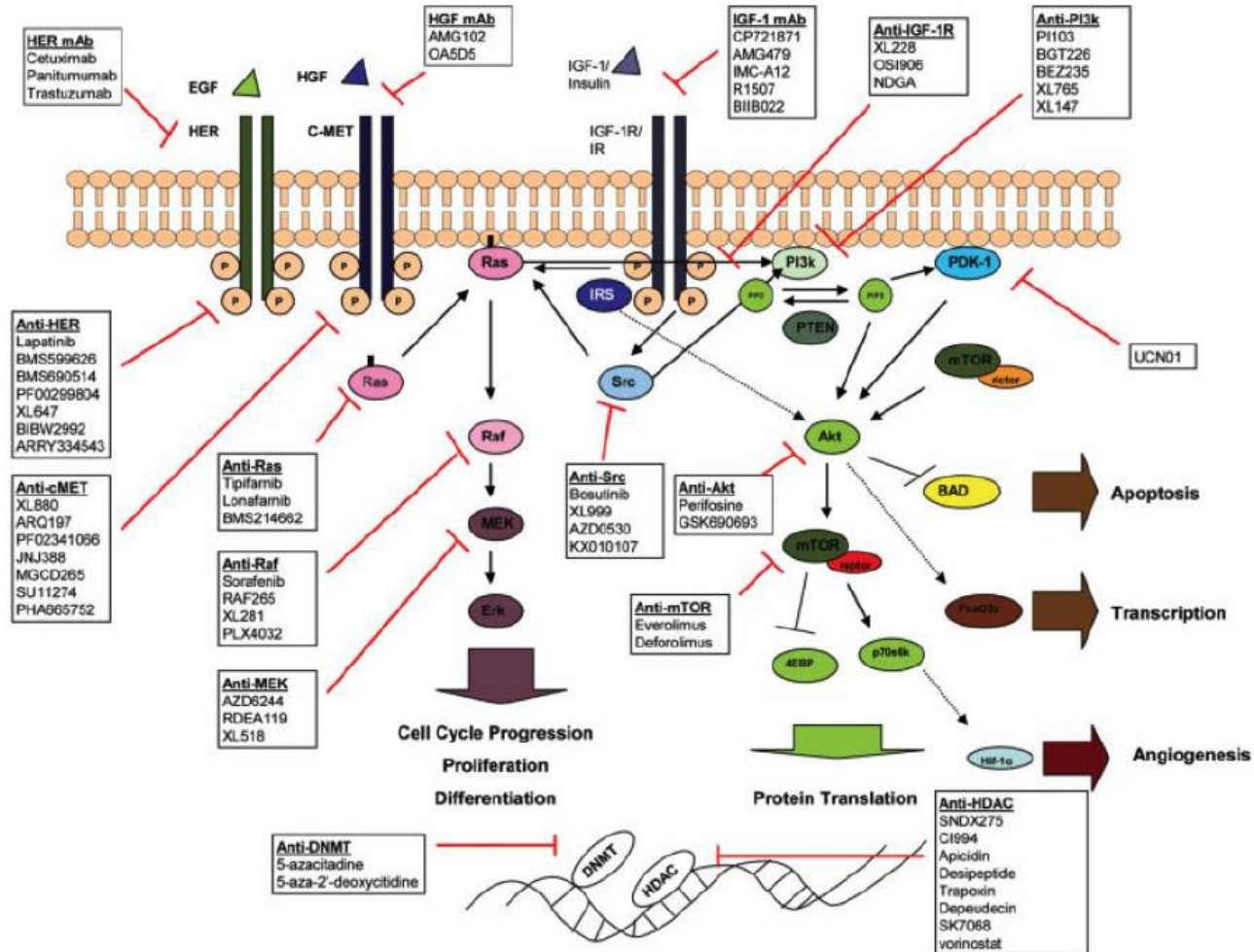
Multitude de cibles!



Traitements systémiques

Thérapies ciblées

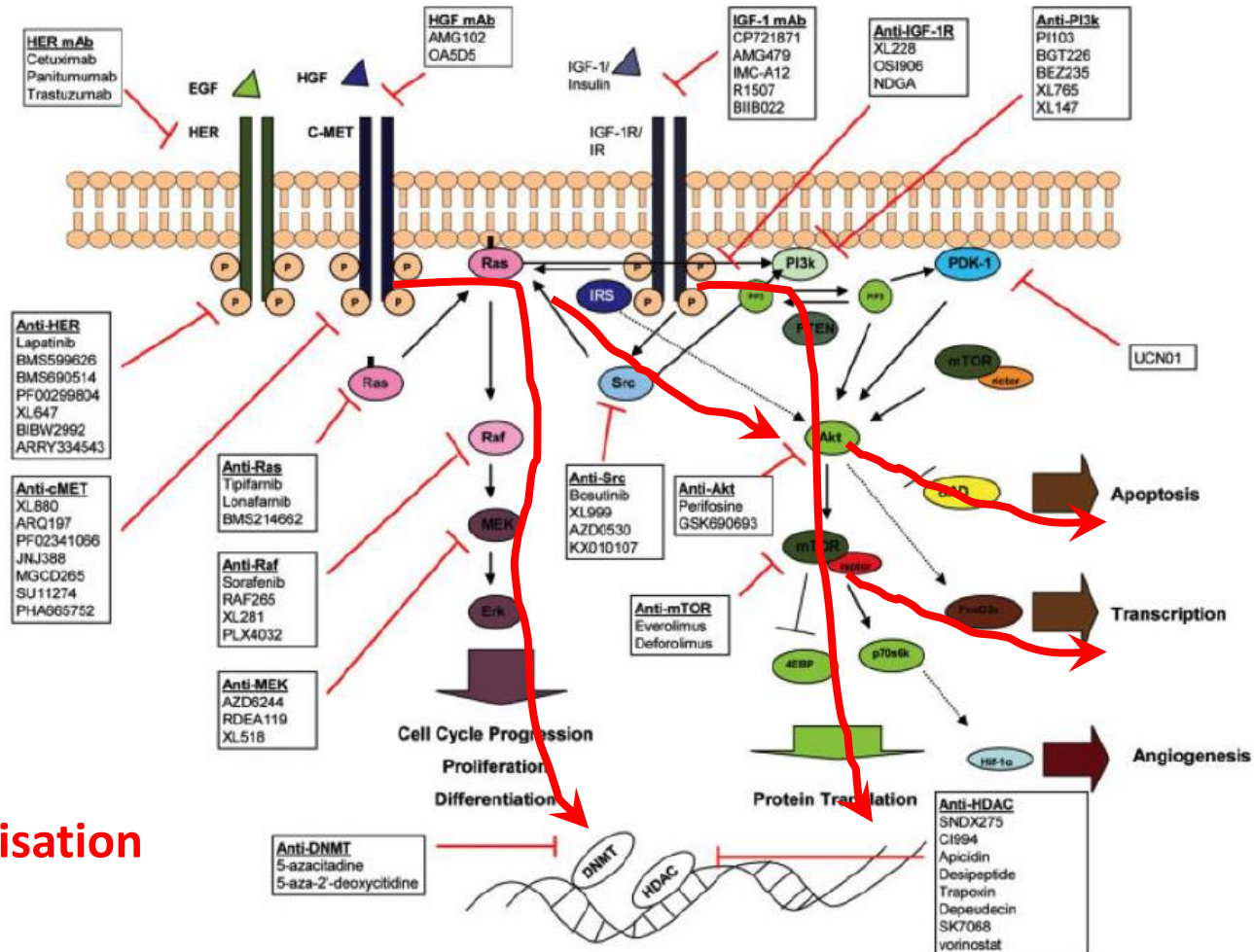
Multitude de cibles!



Traitements systémiques

Thérapies ciblées

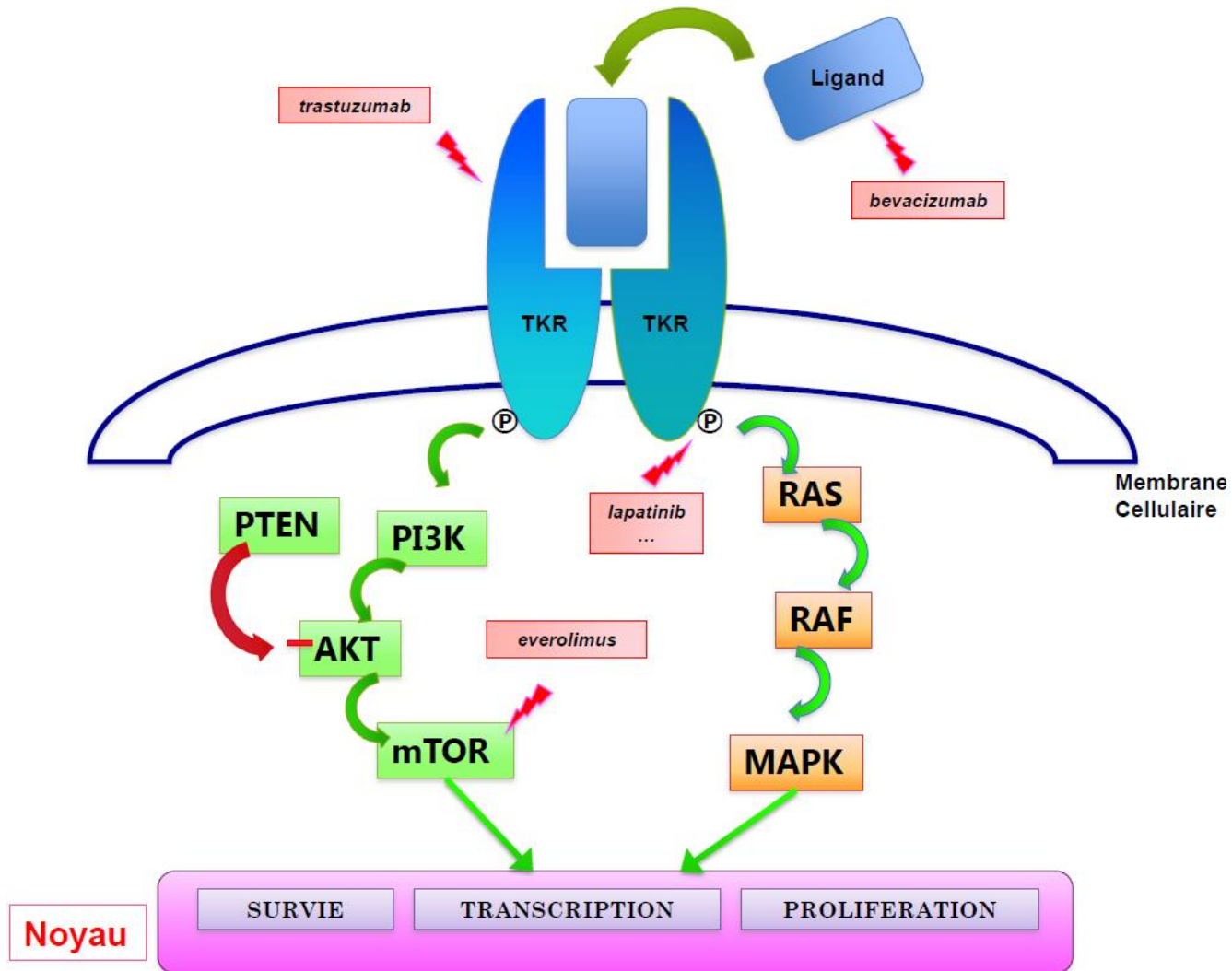
Multitude de cibles!



Réseau signalisation

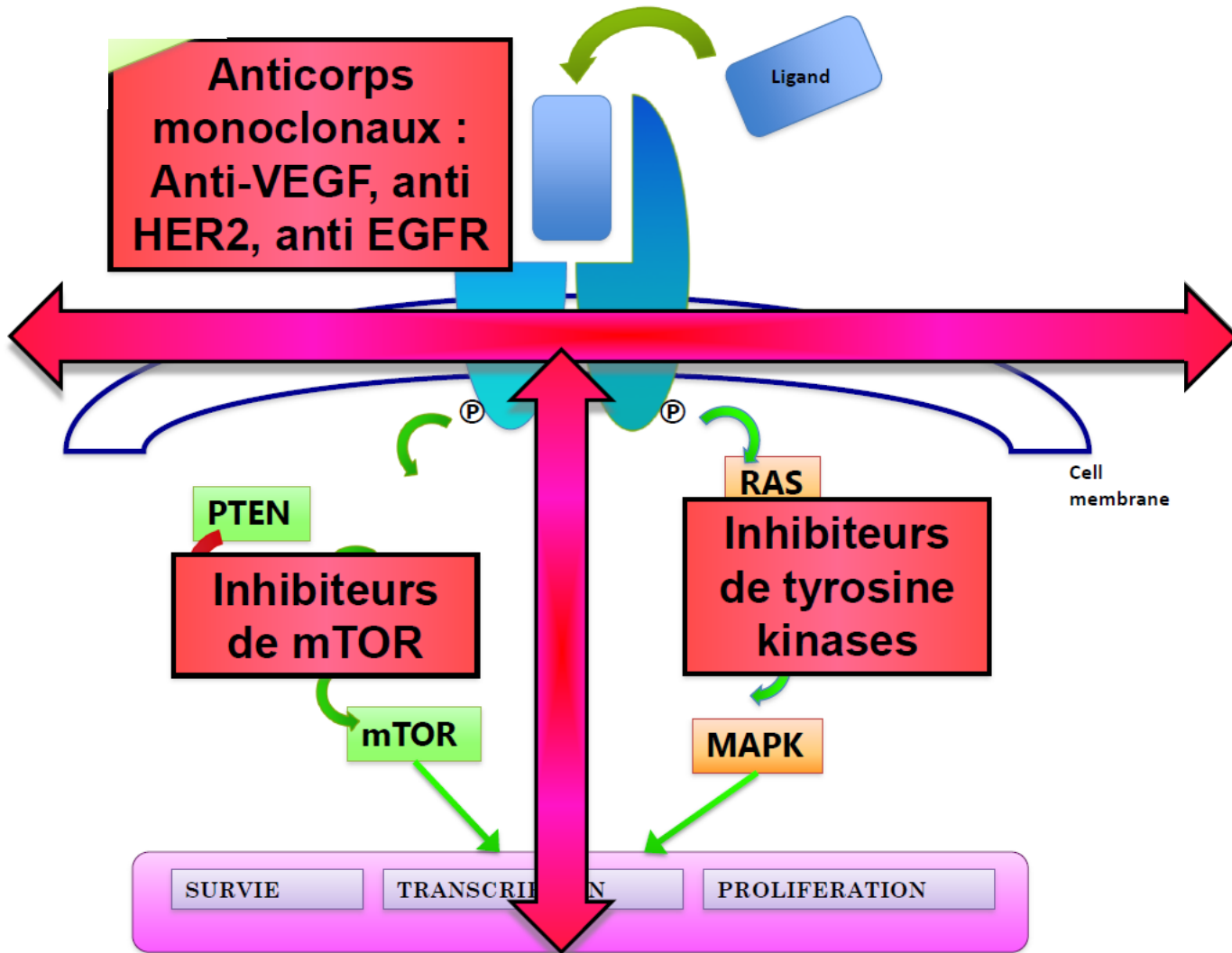
Traitements systémiques

Thérapies ciblées



Traitements systémiques

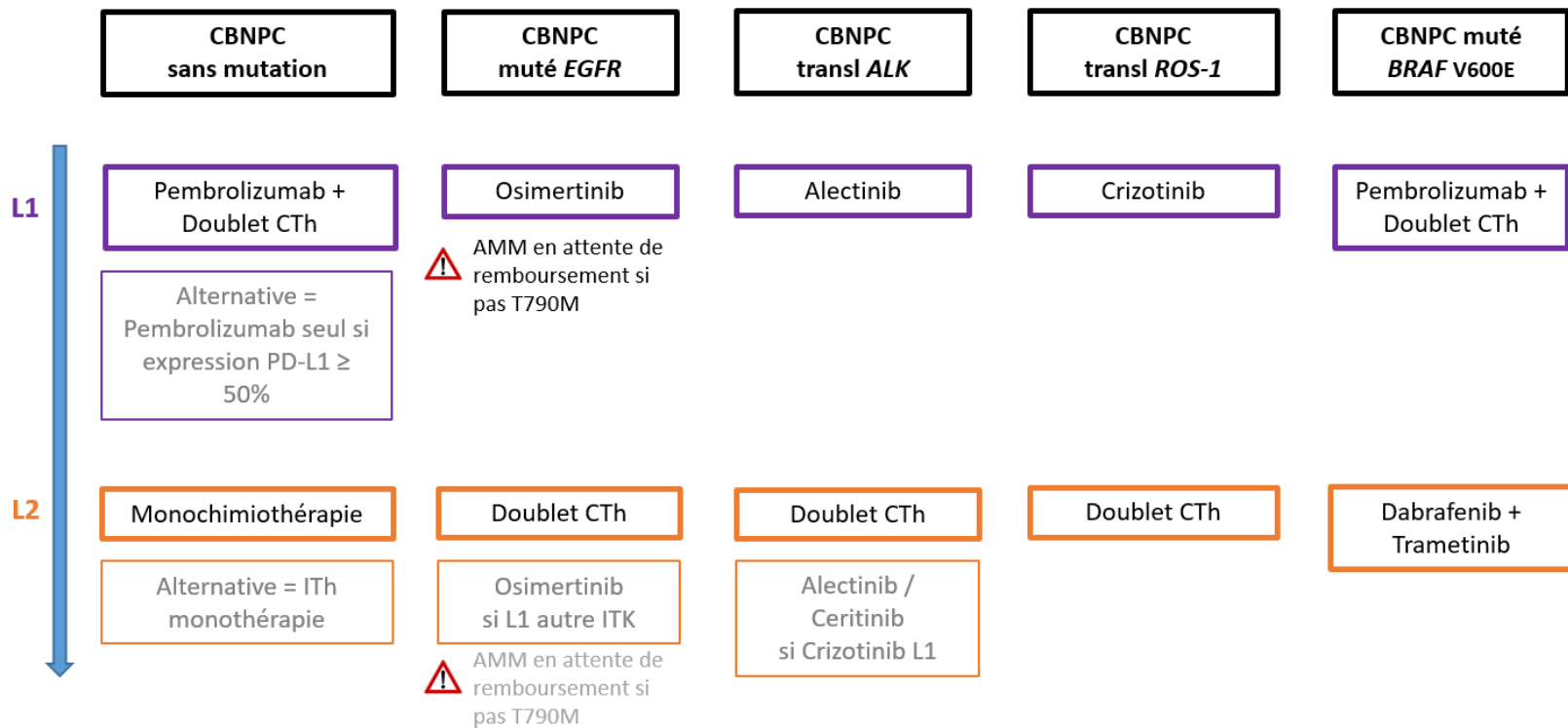
Thérapies ciblées



Traitements systémiques

Thérapies ciblées

Ex cancers bronchiques



Importance des thérapies ciblées → connaître les anomalies moléculaires !

Traitements systémiques

Thérapies ciblées

Ex Inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire

PARP = Poly- Adénosine diphosphate (ADP)- Ribose Polymérase

Composent clé de la voie « **Base Excision Repair** »
BER impliqué dans la réparation des **SSBs**

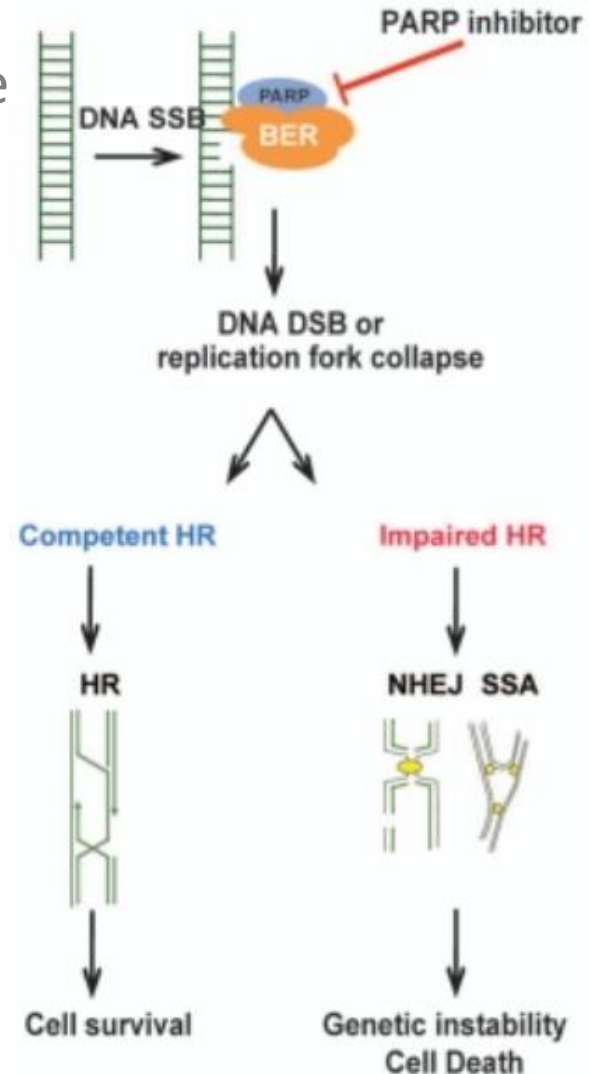
Si SSBs pas réparée -> formation de **DSBs** pendant répllication ADN

Réparées par la voie « **Homologous Recombination** »

Si HR déficient -> persistance DSBs ou voies alternative de réparation ADN sujettes aux erreurs (NHEJ / SSA)

-> **Instabilité génomique et mort cellulaire**

= **Synthetic lethality**



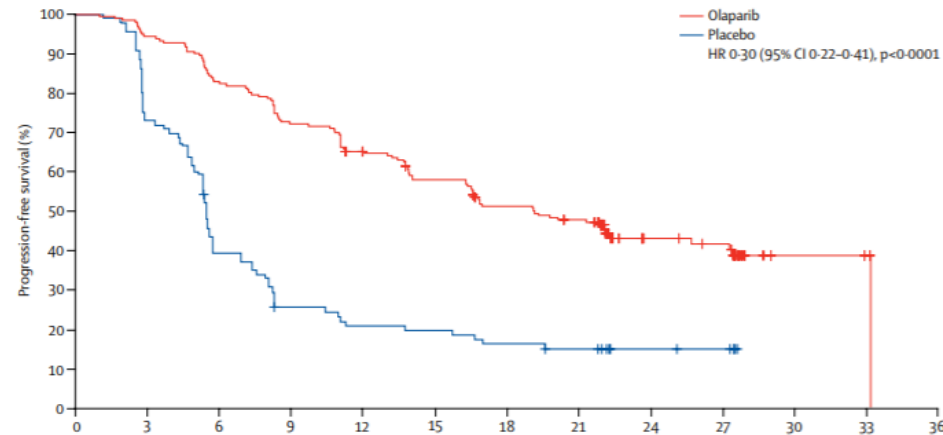
Traitements systémiques

Thérapies ciblées

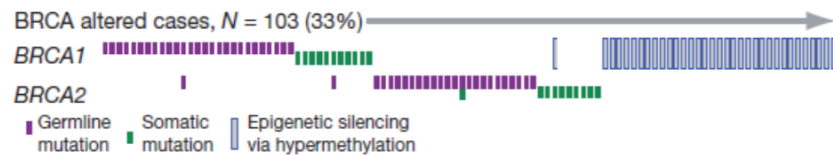
Ex Inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire

COEHG récurrent
Platine sensible
BRCA 1/2 M+

50% COEHG ont un déficit la voie de la recombinaison homologue



	Olaparib N=196*	Placebo N=99
Cumulative exposure of ≥5 years, n (%)	43 (22.1)	9 (9.1)
OS events, n (%)	116 (59.2)	65 (65.7)
Median OS, months	51.7	38.8
HR (95% CI)	0.74 (0.54–1.00)	
P value	0.0537	
OS events in Myriad germline BRCAm subset, n (%)	111/190 (58.4)	64/96 (66.7)
Median OS, months	52.4	37.4
HR (95% CI)	0.71 (0.52–0.97)	
P value	0.0306	

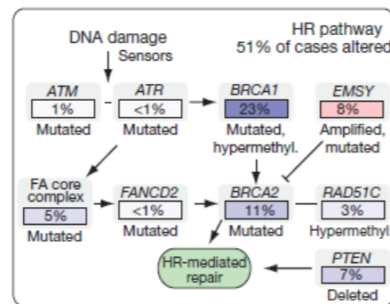


30% BRCA loss

- via germline BRCA-M+
- somatic BRCA-M+
- BRCA hypermethylation

Another 20% with dysfunctional HR-mediated DNA repair:

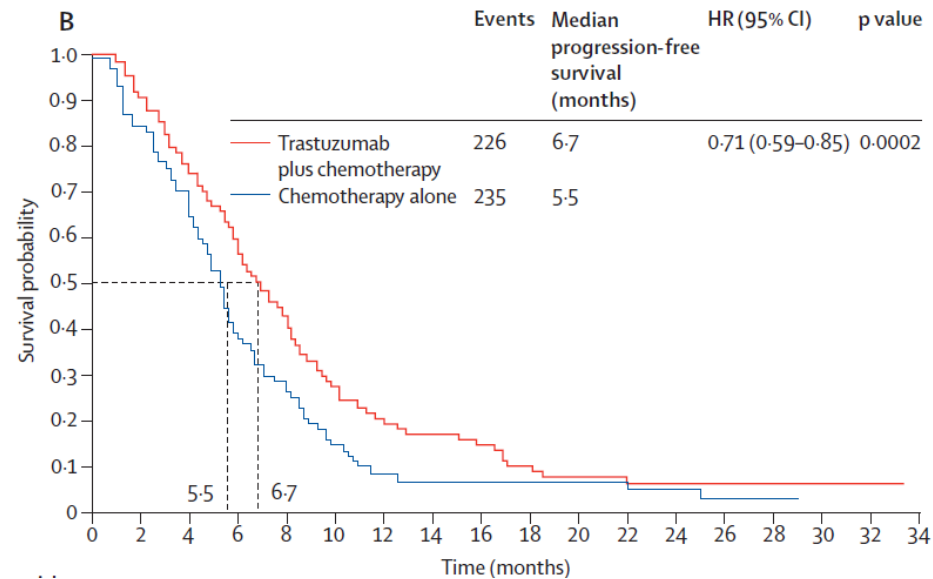
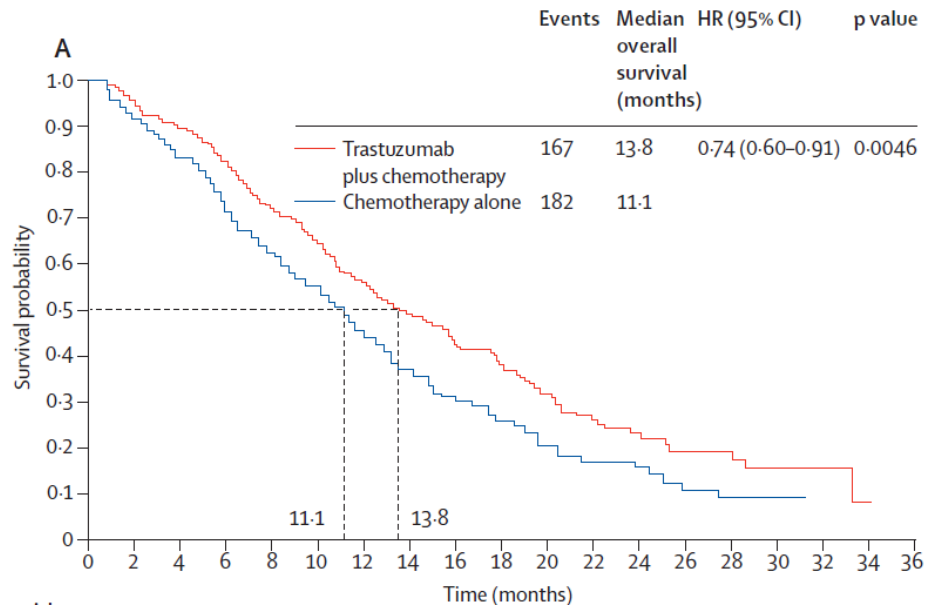
- EMSY amp 5-17%
- RAD51 loss 3-5%
- ATM/ATR M+: 3%
 - Fanc M+: 5%
 - PTEN loss 7%



Traitements systémiques

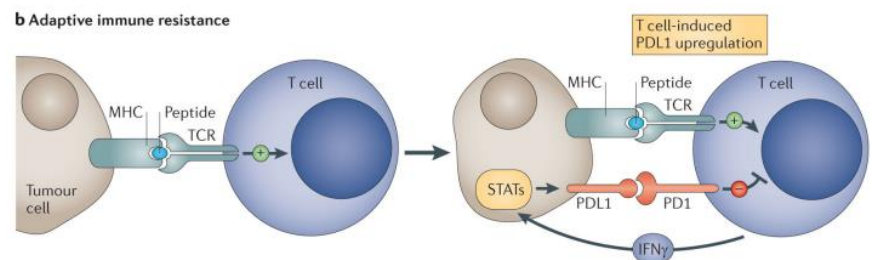
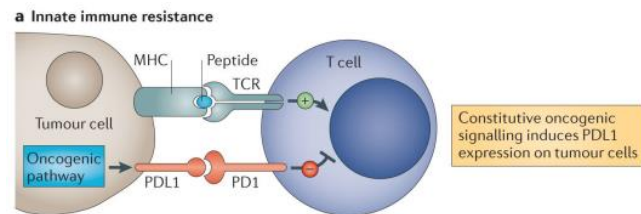
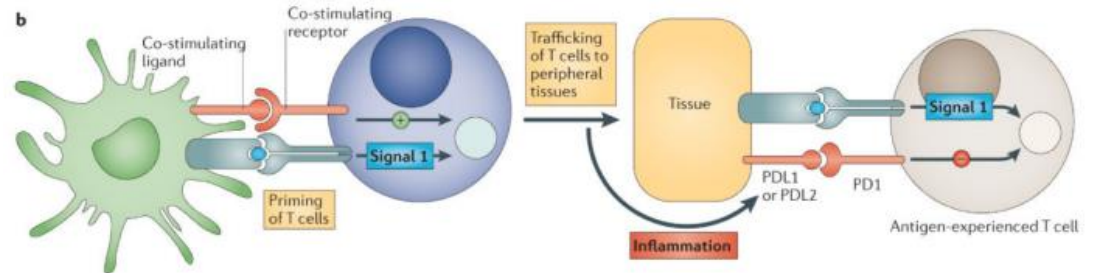
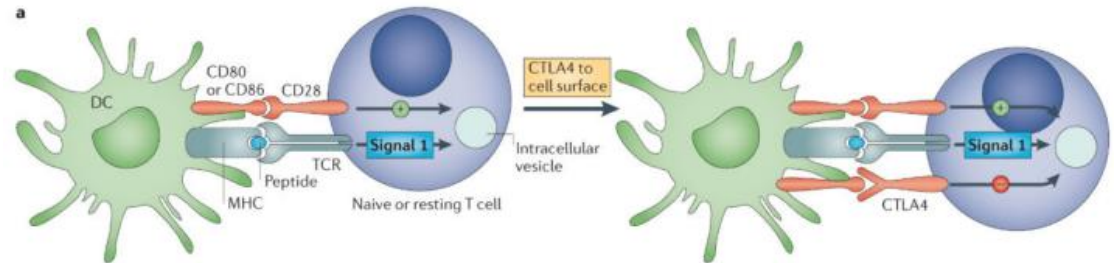
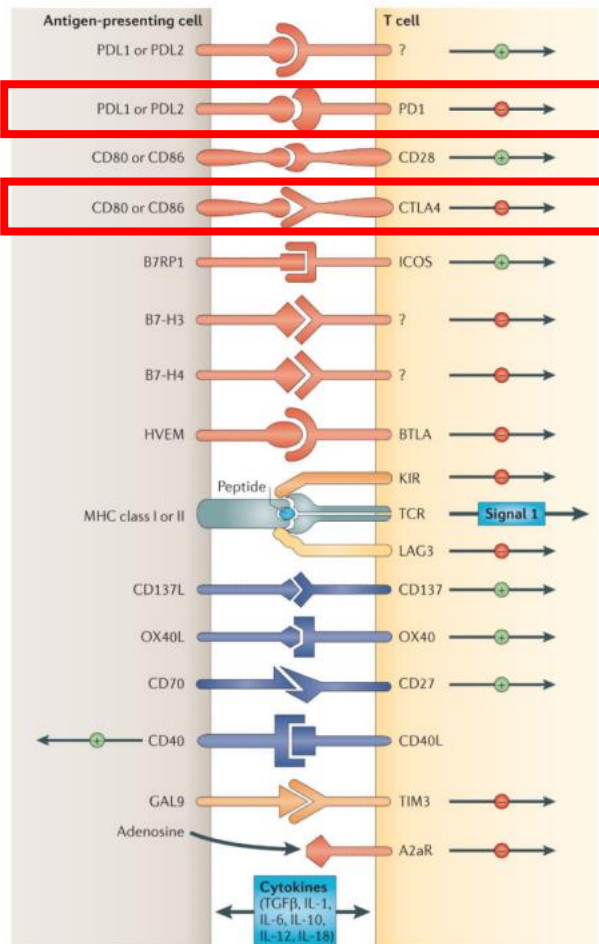
Thérapies ciblées

Ex Trastuzumab et cancer estomac HER2 +



Traitements systémiques

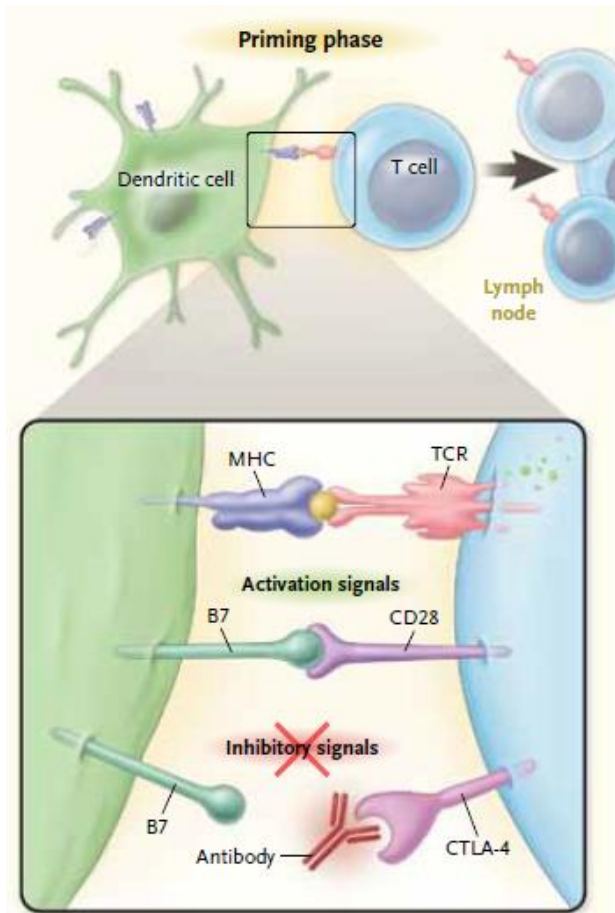
Immunothérapie



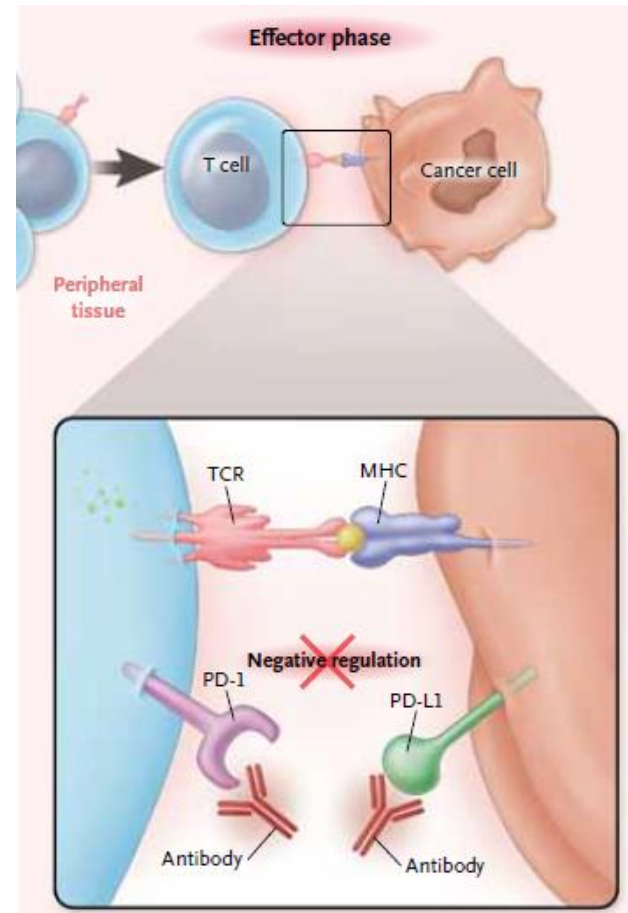
Traitements systémiques

Immunothérapie

Anti-CTLA4



Anti-PD1 / PD-L1



Traitements systémiques

Immunothérapie

El immuno-médiés

Anti-CTLA4 > Anti-PD1/PD-L1

Si sévères = Corticoïdes ou Immunosuppresseurs

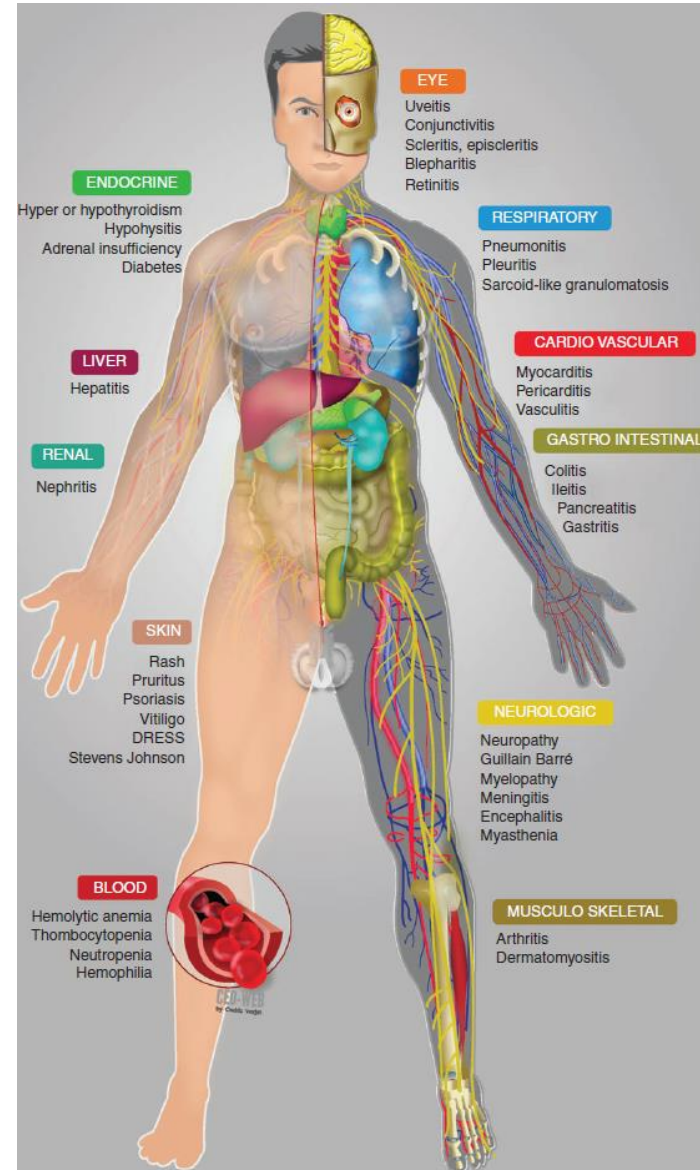
Table 1. Immune checkpoint blockade (ICB) toxicities

Frequent (>10%) ICB toxicities

Ipilimumab (anti-CTLA4): diarrhea, rash, pruritus, fatigue, nausea, vomiting, decreased appetite and abdominal pain
Nivolumab (anti-PD1): fatigue, rash, pruritus, diarrhea and nausea
Pembrolizumab (anti-PD1): diarrhea, nausea, pruritus, rash, arthralgia and fatigue

Rare (<10%) life-threatening ICB toxicities

Colitis and risk of gastrointestinal perforation
Pneumonitis including acute interstitial pneumonia/acute respiratory distress syndrome
Infusion reaction and anaphylactic shock
Type 1 diabetes and risk of diabetic ketoacidosis
Severe skin reactions, DRESS, Stevens Johnson syndrome
Hemolytic anemia or immune thrombocytopenia and hemorrhagic risk
Neutropenia and sepsis risk
Encephalopathy and neurological sequelae
Guillain-Barré syndrome and respiratory risk
Myelitis and motor sequelae
Myocarditis and cardiac insufficiency
Acute adrenal insufficiency and hypovolemic shock
Pleural and pericardial effusion
Nephritis



Traitements systémiques

Immunothérapie

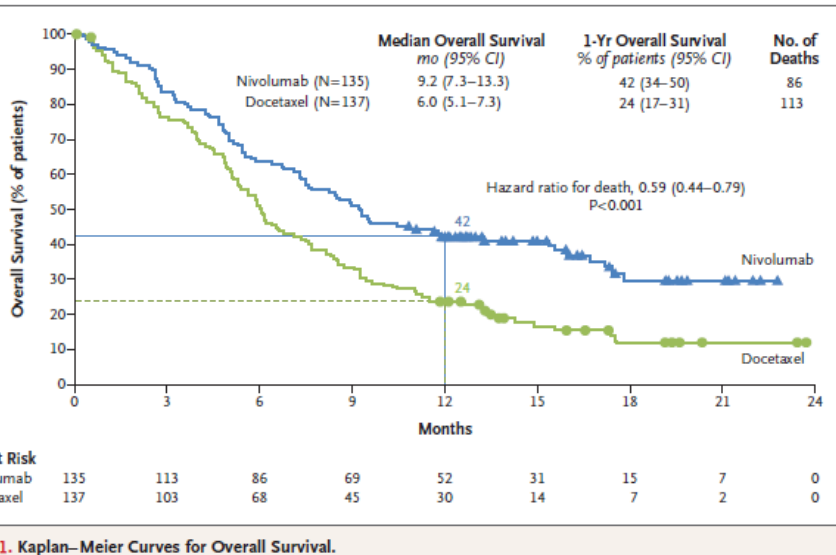
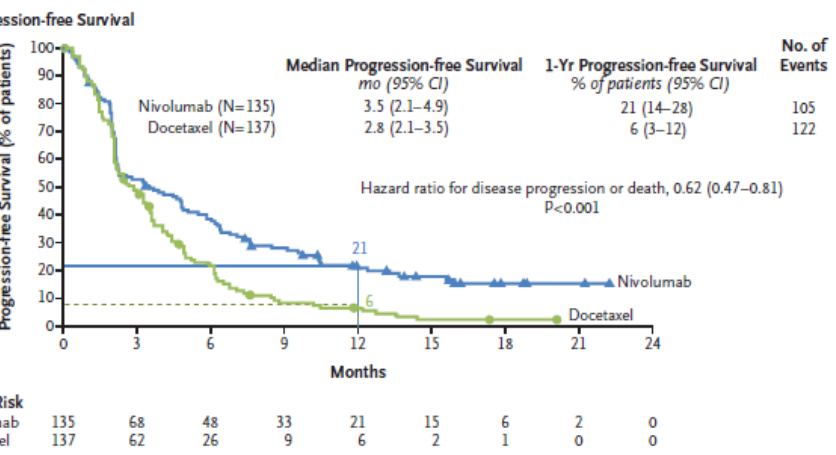


Figure 1. Kaplan–Meier Curves for Overall Survival.

CBNPC épidermoïdes avancés (IIIb ou IV)

Docétaxel = 2^{ème} ligne depuis 1999

Mais OS = 6,4 mois et taux de survie à 1an = 22%

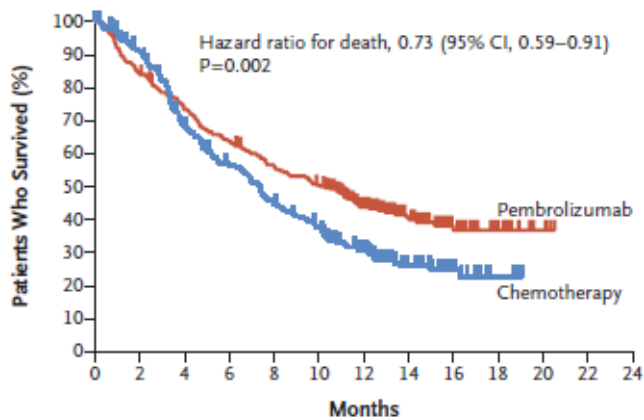


	OS	PFS	Durée moy de réponse
Nivolumab	9,2 mois	3,5 mois	NA (2,9 - 20,5+ mois)
Docétaxel	6 mois	2,8 mois	8,4 (1,4+-15,2+ mois)

Traitements systémiques

Immunothérapie

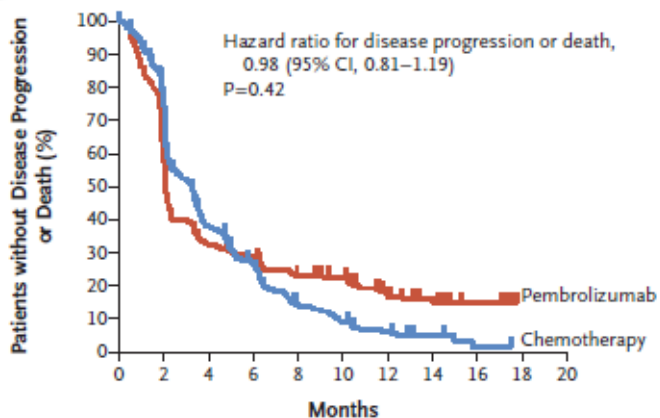
A Overall Survival



No. at Risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Pembrolizumab	270	226	194	169	147	131	87	54	27	13	4	0	0
Chemotherapy	272	232	171	138	109	89	55	27	14	3	0	0	0

B Progression-free Survival



No. at Risk

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
Pembrolizumab	270	165	85	73	56	51	23	16	7	0	0
Chemotherapy	272	188	85	56	27	17	10	5	1	0	0

Carcinomes urothéliaux métastatiques

Pas de standard en L2: taxanes ou vinflunine

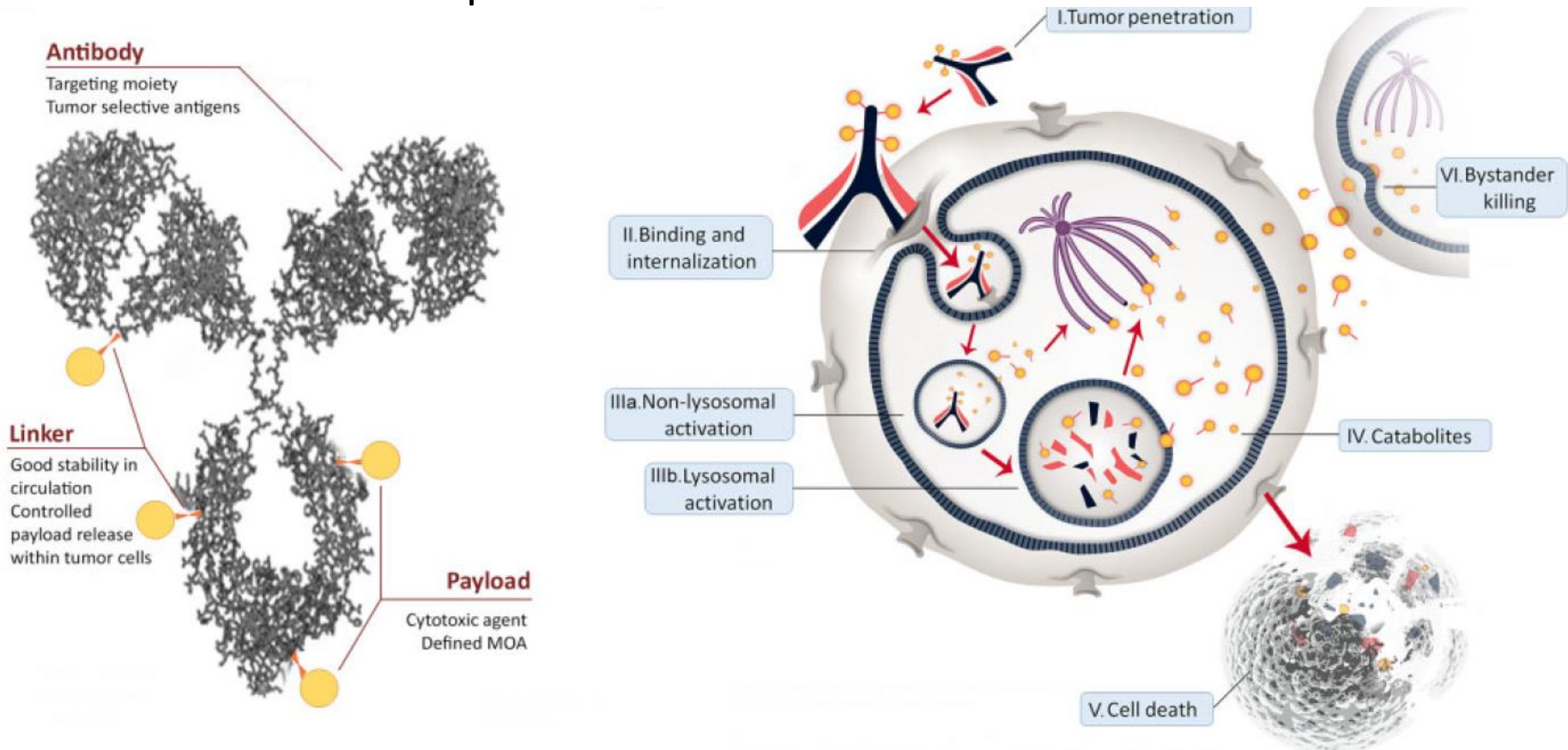
Mais OS = 6-7 mois

	OS	PFS	Durée moy de réponse
Pembrolizumab	10,3 mois	2,1 mois	NA (1,6+ - 15,6+ mois)
Chimiothérapie	7,4 mois	3,3 mois	4,3 (1,4+-15,4+ mois)

ADC – Antibody-Drug Conjugates

Ac monoclonal reconnaissant Ag tumoral + agent cytotoxique par liaison chimique

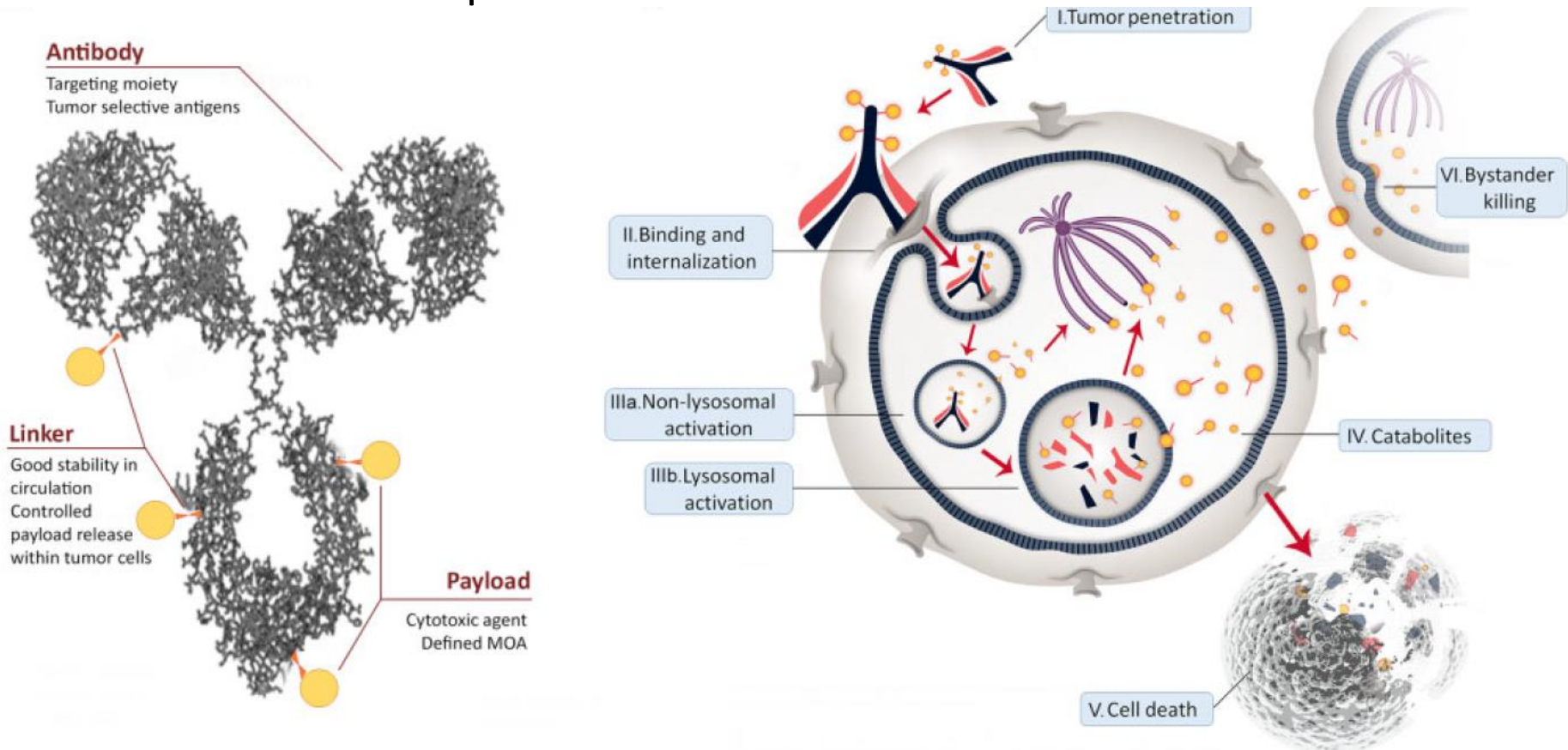
→ diminue exposition tissus normaux → moins toxicité



ADC – Antibody-Drug Conjugates

Ac monoclonal reconnaissant Ag tumoral + agent cytotoxique par liaison chimique

→ diminue exposition tissus normaux → moins toxicité

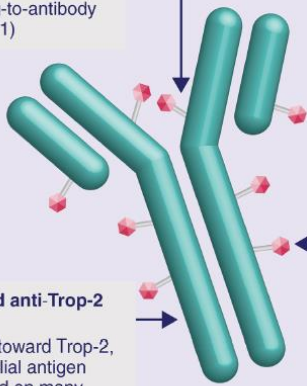


Traitements systémiques

ADC – Sacituzumab govitecan / Trodelvy®

Linker for SN-38

- Hydrolyzable linker for payload release
- High drug-to-antibody ratio (7.6:1)



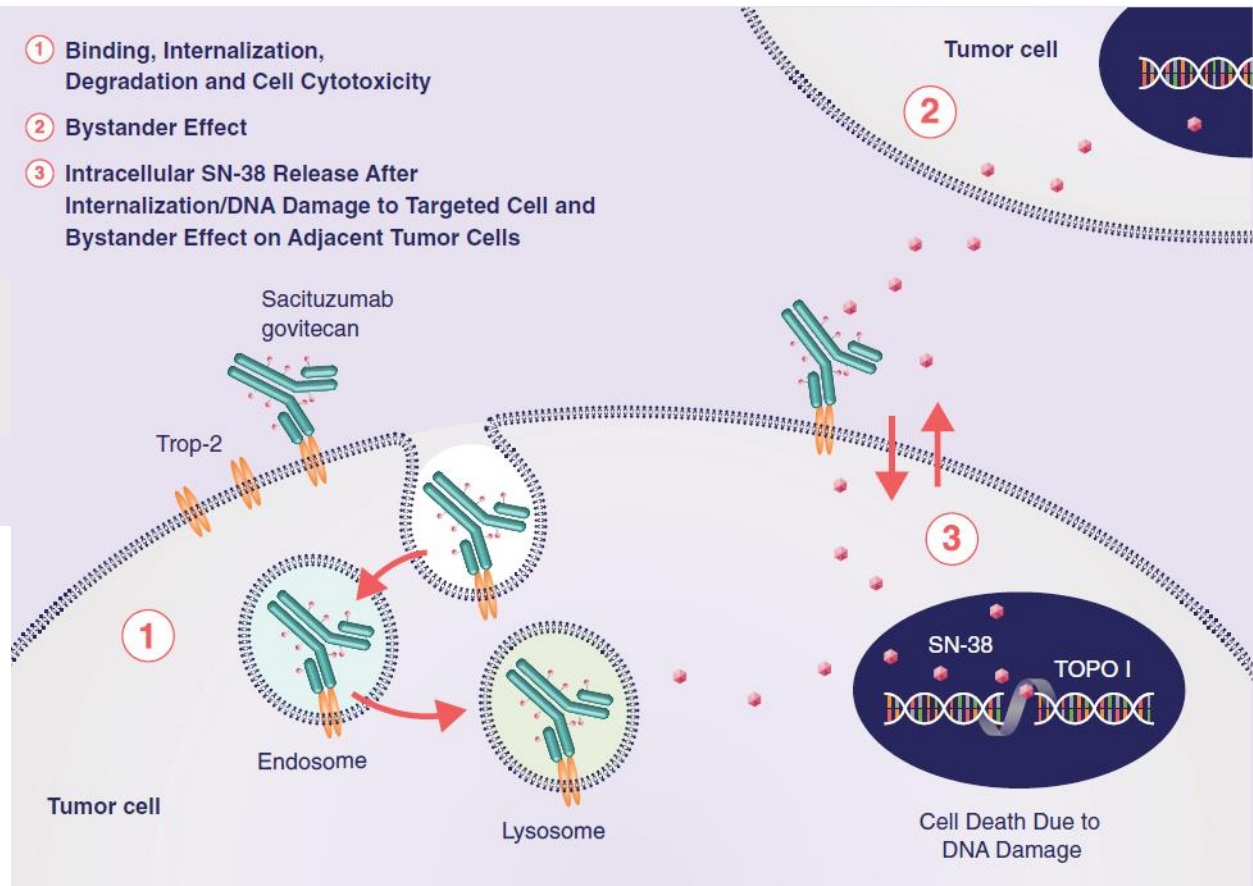
SN-38 payload

- Metabolite of Topo I inhibitor
- SN-38 more potent than parent compound, irinotecan

Humanized anti-Trop-2 antibody

- Directed toward Trop-2, an epithelial antigen expressed on many solid cancers

- ① Binding, Internalization, Degradation and Cell Cytotoxicity
- ② Bystander Effect
- ③ Intracellular SN-38 Release After Internalization/DNA Damage to Targeted Cell and Bystander Effect on Adjacent Tumor Cells



Trop 2

Exprimé > 90% Kc sein
Mauvais pronostic

SN38

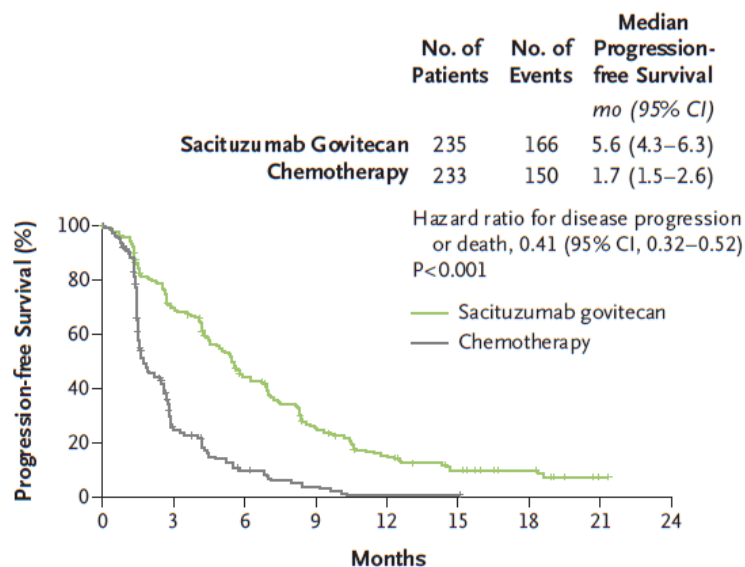
Métabolite actif Irinotecan
Membrane perméable

Traitements systémiques

ADC – Sacituzumab govitecan / Trodelvy®

TBNC Métastatique > L2

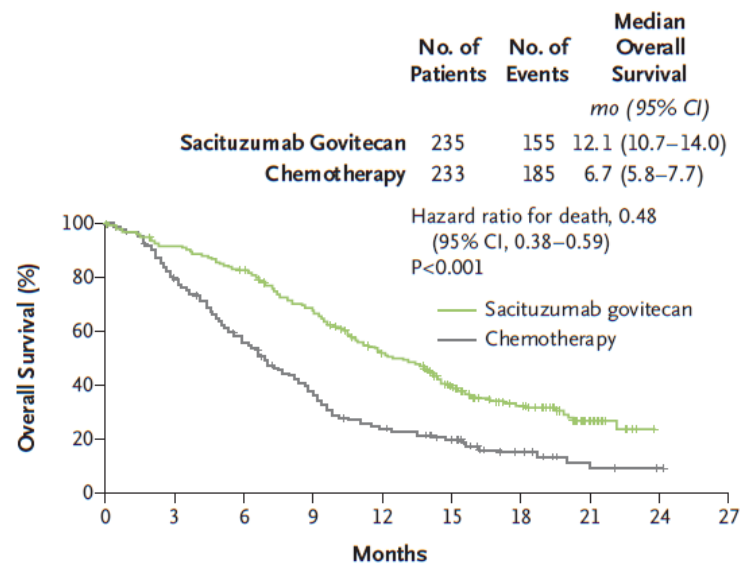
A Progression-free Survival among Patients without Brain Metastases



No. at Risk

Sacituzumab govitecan	235	154	91	49	28	15	9	1
Chemotherapy	233	39	14	5	1	1	0	0

B Overall Survival among Patients without Brain Metastases



No. at Risk

Sacituzumab govitecan	235	214	190	153	107	70	37	13	0
Chemotherapy	233	173	117	74	45	30	11	3	1

Traitements systémiques

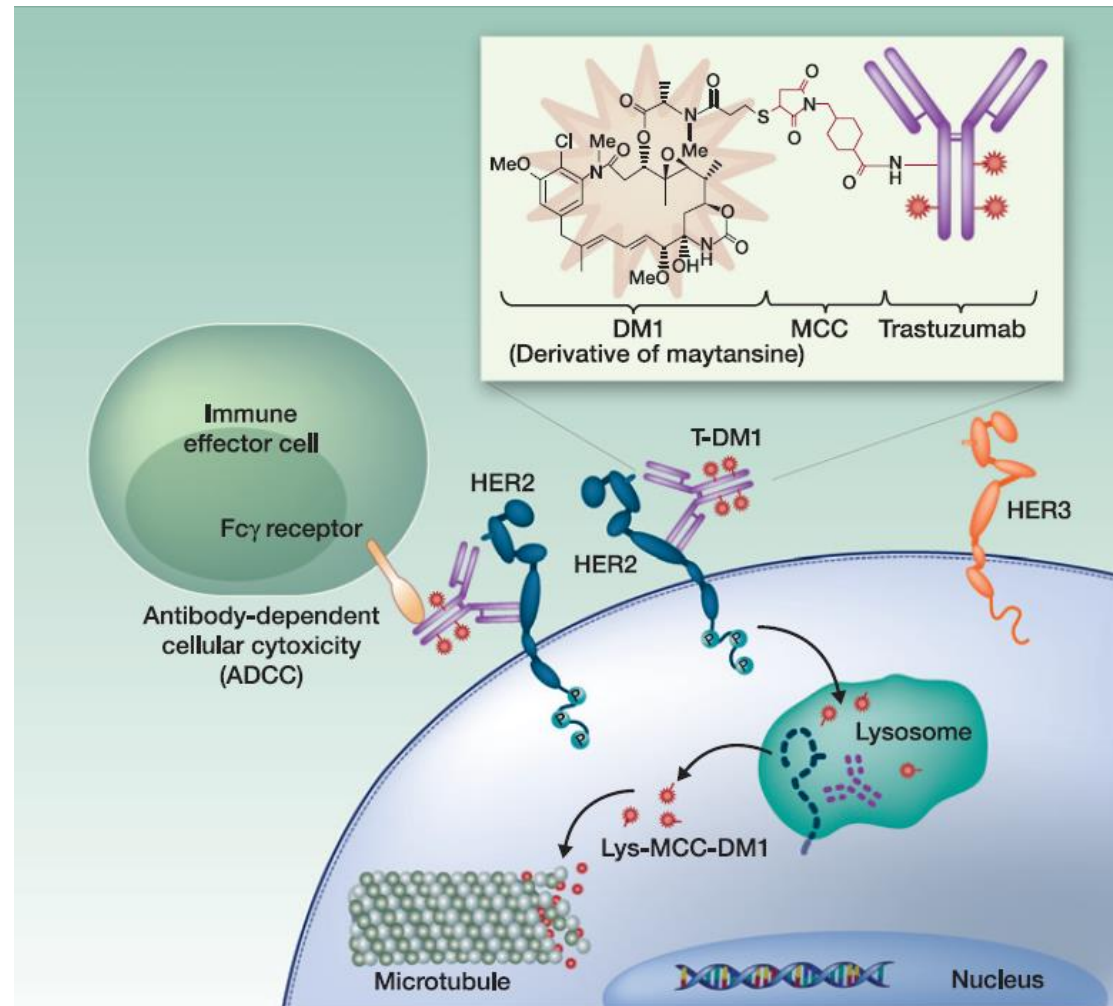
ADC – Trastuzumab Emtansine / Kadcylla®

HER 2

Surexprimé différents cancers
10-20% Cancers sein
Mauvais pronostic

DM1

Dérivé maytansine
Inhibiteur microtubules

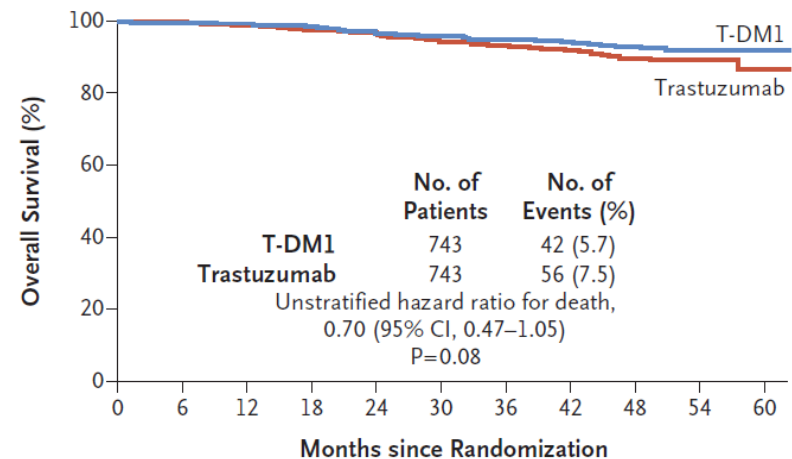
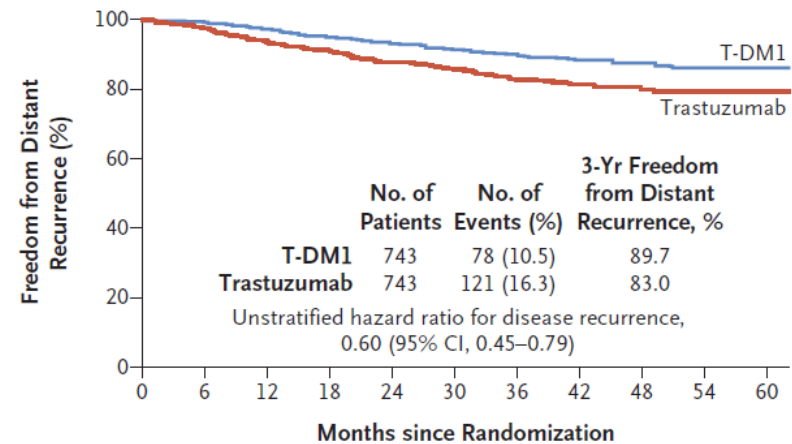
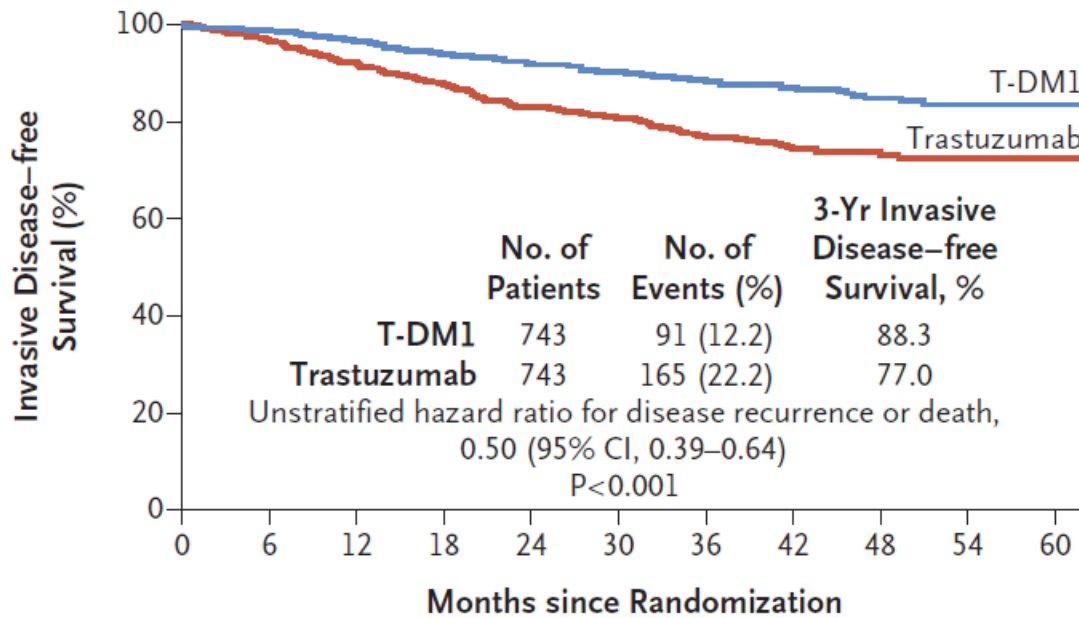


Traitements systémiques

ADC – Trastuzumab Emtansine / Kadcylla®

Cancers seins HER2+ localisés

Maladie résiduelle invasive après chimio néo-adjuvante

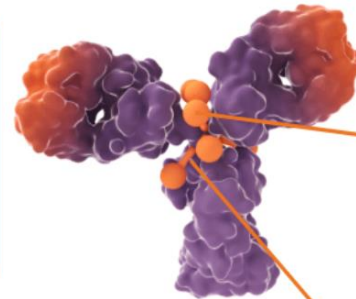


Traitements systémiques

ADC – Trastuzumab Deruxtecan / Enhertu®

HER2-directed mAb¹

- Provides targeted delivery of cytotoxic agent^{1,2}
- Consists of the same amino acid sequence as trastuzumab³



Topoisomerase I inhibitor payload^{1,2,a}

- Highly potent payload is an exatecan derivative, known as DXd, with a short systemic half-life^{1,3}
- Upon release, membrane-permeable payload causes DNA damage and cell death, resulting in destruction of targeted tumor cells and surrounding cells, known as the bystander antitumor effect^{1,3,4}

Tumor-selective cleavable linker^{1-3,a}

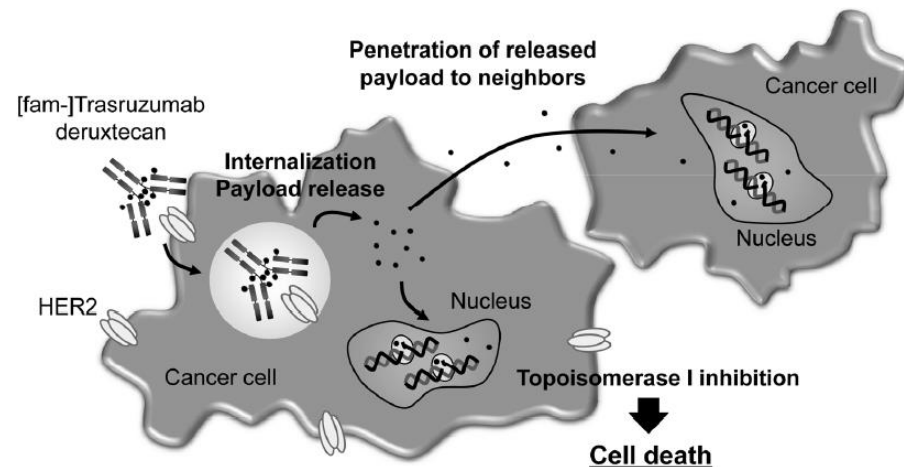
- Attaches payload to the antibody¹
- Linker-payload is stable in plasma^{2,3}
- Linker selectively cleaved by enzymes that are upregulated in tumor cells^{1,3}

HER 2

Surexprimé différents cancers
10-20% Cancers sein

DXd

Analogue Captophecin - Inhib topo I
8 molécules/ Ac
Membrane perméable

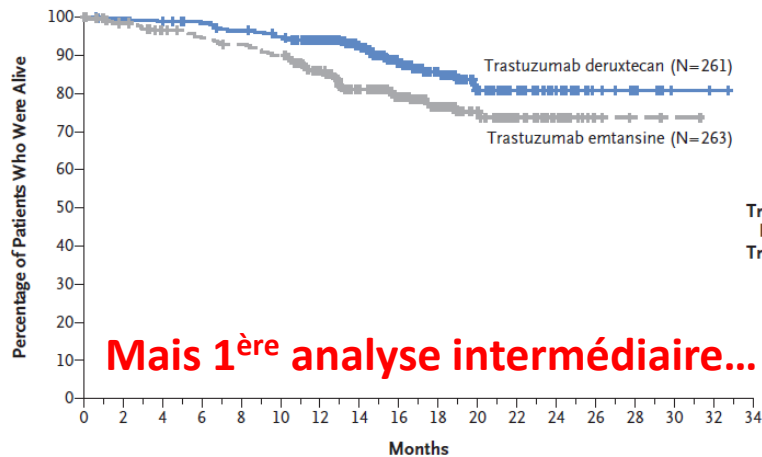
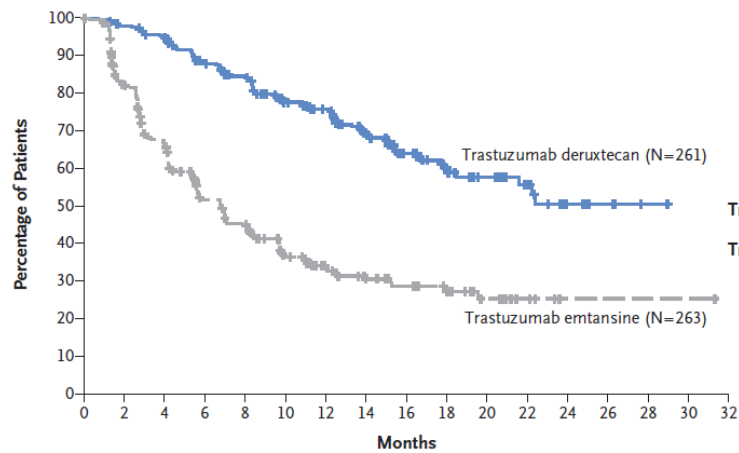


Traitements systémiques

ADC – Trastuzumab Deruxtecan / Enhertu®

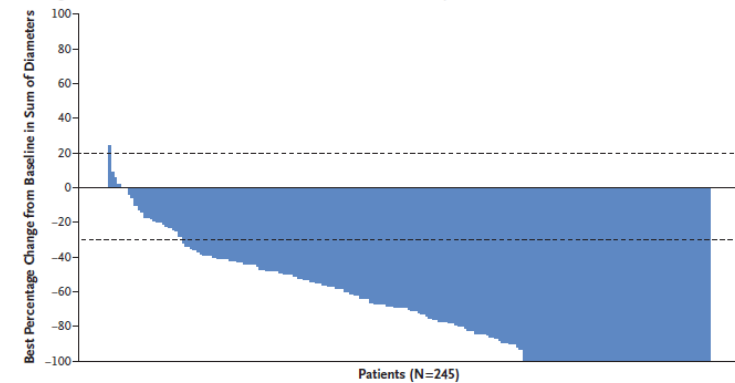
Cancers seins HER2+

> L1 M+ ou progression ≤6mois TTT forme localisée

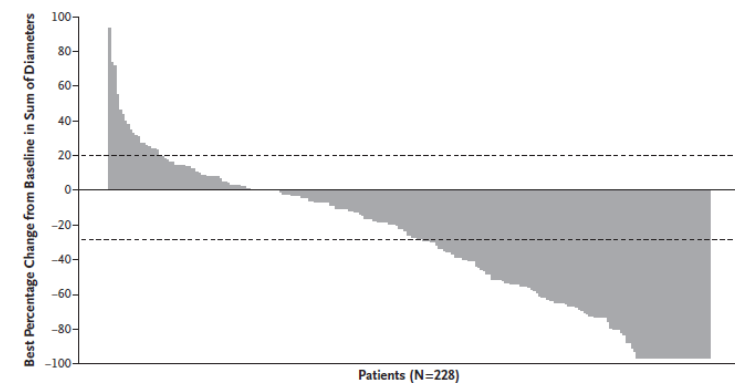


Mais 1^{ère} analyse intermédiaire...

A Change from Baseline in Tumor Size in Trastuzumab Deruxtecan Group



B Change from Baseline in Tumor Size in Trastuzumab Emtansine Group



LA RECHERCHE !!

LA RECHERCHE



43 000 PATIENTS
SONT INCLUS DANS
LES ESSAIS CLINIQUES

- ▶ Nouvelle labellisation de 16 centres d'essais cliniques de phase précoce (I et II) ou CLIP² dont 6 à valence pédiatrique.
- ▶ **Près de 43 000 patients** sont inclus dans les essais cliniques en cancérologie en 2014 (+ 97 % par rapport à 2008) dont 83 % dans des essais académiques.
- ▶ **154 millions d'euros** sont alloués à la recherche contre les cancers en 2014: 91 millions d'euros par les organismes institutionnels (INCa, ITMO cancer Aviesan, DGOS) et 63 millions d'euros par les organismes caritatifs associatifs (Ligue nationale contre le cancer et Fondation ARC pour la recherche sur le cancer).
- ▶ Entre 2007 et 2014, les organismes institutionnels ont contribué pour **707 millions d'euros** dans la recherche contre le cancer.
- ▶ Entre 2005 et 2014, la Fondation ARC a contribué à **4 900 projets** pour un montant de plus de **290 millions d'euros**.
- ▶ Entre 2010 et 2014, la Ligue nationale contre le cancer a contribué à plus de **4 000 projets** de recherche sur le cancer pour un montant de près de **188 millions d'euros**.

Personnaliser la prise en charge à toutes les étapes de la maladie !

Merci pour votre attention !



Des questions ?