

1 – Objectifs généraux

L'étudiant doit connaître les stratégies de prévention, de dépistage, de diagnostic et de traitement des principales tumeurs bénignes et malignes, afin de participer à la décision thérapeutique multidisciplinaire et à la prise en charge du malade à tous les stades de sa maladie.

2 – Objectifs terminaux

N° 138 – Cancer : épidémiologie, cancérogenèse, développement tumoral, classification.

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

I. NÉOPLASIES ET CELLULES MALIGNES

La dizaine de milliers de milliards (10^{13}) de cellules qui constituent les différents tissus de l'organisme d'un adulte naissent et meurent de façon à maintenir la forme, l'architecture et les fonctions propres à chaque organe ou système. Pour maintenir l'harmonie de l'ensemble, la prolifération des cellules est régulée par les programmes génétiquement définis de chaque type cellulaire et par les contacts avec les autres cellules. Le propre du cancer est de briser cette harmonie.

A. Du tissu normal au tissu cancéreux

- Les anatomopathologistes décrivent plusieurs étapes dans la transformation d'un tissu normal en un tissu cancéreux :
 - **l'hyperplasie** : les cellules sont d'apparence normale mais présentent le défaut de se multiplier excessivement par rapport au tissu normal ; les choses peuvent en rester là, ou bien apparaît la dysplasie ;
 - **la dysplasie** : les cellules de la zone dysplasique ont des anomalies de forme et d'orientation. La dysplasie est souvent qualifiée d'état précancéreux parce qu'un stade de plus peut être franchi lorsque ces cellules devenues franchement anormales (voir critères de malignité) forment un cancer *in situ*.
 - le **cancer *in situ*** : c'est une tumeur qui se développe localement, sans franchir les limites séparant le tissu auquel elle appartient (en général

un épithélium malpighien ou glandulaire) des autres tissus. Cette tumeur reste rarement confinée au tissu où elle apparue. Elle s'étend en général au-delà : elle est alors devenue invasive ;

- le **cancer invasif** prolifère à une vitesse très variable et pénètre les tissus adjacents.
- les **métastases** sont des amas de cellules tumorales issues de certaines cellules de la tumeur primitive qui ont acquis la propriété de migrer par voie sanguine ou lymphatique puis celle de traverser les vaisseaux et celle de survivre et de proliférer dans d'autres tissus.

B. Classement des néoplasies

Les tumeurs sont classées selon leur évolution biologique, leur tissu d'origine, leur degré de différenciation, et leur site anatomique.

1. L'ÉVOLUTION BIOLOGIQUE PERMET DE CLASSER LES NÉOPLASIES EN TUMEURS BÉNIGNES OU MALIGNES

Les tumeurs bénignes ont une croissance lente, repoussent les tissus adjacents sans les infiltrer et ne métastasent jamais. Par contre, les tumeurs malignes croissent en général plus rapidement, pénètrent dans les tissus adjacents et ont la capacité de faire des métastases ; ces deux dernières caractéristiques sont à l'origine de troubles pouvant entraîner le décès du malade en l'absence de traitement.

Parmi les tumeurs malignes touchant les épithélium, certaines sont dites « *in situ* » parce qu'elles n'ont pas dépassé la membrane basale et peuvent évoluer très lentement pendant une longue période (on parle aussi de stade pré-invasif) ; ces cellules ont cependant des caractéristiques cytologiques de malignité (lésions du col de l'utérus dites précancéreuses) ; le traitement de ces lésions prévient le plus souvent leur évolution vers le stade invasif.

2. L'ANATOMO-PATHOLOGIE

Elle distingue les leucémies des tumeurs malignes solides ; celles-ci peuvent être regroupées en quatre entités selon l'origine du tissu :

- les carcinomes, tumeurs les plus fréquentes, dont le point de départ est un épithélium malpighien (carcinome épidermoïde) ou glandulaire (adénocarcinome). On emploie le terme de carcinome transitionnel ou paramalpighien pour les carcinomes des voies urinaires, et le terme de cystadénocarcinome lorsqu'il s'agit de tumeurs touchant des épithéliums glandulaires canaux ;
- les sarcomes, tumeurs issues des structures mésenchymateuses, telles que les os (ostéosarcomes), les muscles (myosarcomes), les cartilages (chondrosarcomes), les tissus hématopoïétiques (lymphomes, myélomes) ;
- les tumeurs d'origine neuro-ectoblastiques, intéressant soit le système nerveux central (neuroblastomes, astrocytomes, gliomes malins...), soit des tissus d'origine méso ectodermique (méningiomes, ganglioneuromes, schwannomes) ;
- les dysembryomes, qui reproduisent des structures embryologiques (choriocarcinomes, néphroblastomes, neuroblastomes, tératocarcinome).

3. DEGRÉ DE DIFFÉRENCIATION D'UNE TUMEUR

Il est souvent formulé en terme de « grade » par l'anatomo-pathologiste. Le grade est souvent noté de 1 à 3, du plus faible au plus élevé. Une tumeur de faible grade est d'aspect proche du tissu normal, bien différencié alors qu'une tumeur de haut grade

est peu différenciée. Cette connotation est aussi une indication pronostique, car en règle générale, plus le grade est élevé, plus la tumeur est localement agressive et a de fortes capacités métastatiques.

4. LE SITE ANATOMIQUE

Il a une influence sur la nature des cancers qui s'y développent. On peut rencontrer différents types anatomopathologiques dans un même organe, mais leur fréquence respective est assez caractéristique de cet organe. Par exemple, dans les voies aéro-digestives supérieures peuvent se développer des lymphomes ou des mélanomes, mais dans plus de 80 % des cas il s'agit de carcinomes épidermoïdes. La notion de fréquence guide la recherche d'un site primitif (et éventuellement oriente le traitement) lorsqu'un cancer est reconnu à partir de métastases : dans 3 à 5 % des cas en effet, un cancer est identifié à partir de métastases sans site primitif connu.

C. Caractéristiques des cellules malignes

La cellule cancéreuse est morphologiquement différente des cellules normales du tissu d'origine ; elle garde cependant un certain degré de différenciation lié à son tissu d'origine ; ces caractéristiques permettent dans une certaine mesure le diagnostic de cancer ainsi que l'identification du tissu atteint.

1. MORPHOLOGIE

- Plusieurs différences morphologiques témoignent de la malignité d'une cellule :
 - des anomalies de taille (anisocytose) au sein d'un même tissu ;
 - un noyau plus volumineux (parfois multiple) avec un rapport nucléo plasmatique élevé ; l'existence de nombreuses mitoses (index prolifératif élevé).
 - le noyau est souvent hyper chromatique (son contenu en ADN est plus élevé par suite d'une hyperploïdie) ;
 - les nucléoles sont plus nombreux et mieux visibles.
- Ces modifications morphologiques sont parfois peu marquées comme dans des tumeurs très différenciées (lymphomes malins de bas grade, cancer thyroïdien de type vésiculaire très différencié, liposarcome de bas grade).
- À l'inverse, le diagnostic morphologique est difficile dans les tumeurs très indifférenciées ou anaplasiques : dans ces cas, l'identification du tissu d'origine nécessite la recherche de caractéristiques immunochimiques permettant de rattacher les cellules à une lignée épithéliale, mésenchymateuse, lymphoïde, etc.

2. PHYSIOLOGIE

- La cellule cancéreuse est aussi fonctionnellement différente des cellules normales :
 - la synthèse de certaines protéines est modifiée par une répression de certains gènes ou par une expression d'autres gènes, en particulier ceux codant pour des protéines de type embryonnaire (alphafoetoprotéine dans certains carcinomes hépatocellulaires et dans certaines tumeurs testiculaires) ;
 - la composition des glycoprotéines et des mucines de membranes est fortement modifiée, ce qui entraîne l'apparition de certains antigènes de surface, des modifications de la perméabilité membranaire, une perte

des capacités d'interaction avec les cellules environnantes et avec la matrice extracellulaire.

3. PROPRIÉTÉS DE CROISSANCE : IMMORTALISATION ET TRANSFORMATION

En culture, les cellules cancéreuses ont des propriétés de croissance différentes des cellules normales :

- immortalisation : quand on supprime aux cellules normales certains facteurs de croissance apportés par le milieu de culture, celles-ci arrêtent leur cycle cellulaire en phase G 1 ; les cellules transformées continuent, elles, leur division. Il s'agit donc d'une dérégulation du cycle cellulaire (pas d'arrêt en phase G 1 ou G 0), due à une expression accrue des proto-oncogènes et à une expression diminuée des gènes suppresseurs de tumeur, et/ou à une résistance à l'apoptose ;
- perte de l'inhibition de contact : les cellules transformées en culture continuent de se diviser et « s'empilent » au lieu d'arrêter leur multiplication quand elles sont au contact les unes des autres ; ceci favorise une pousse désordonnée et la formation de foyers ;
- modification de l'adhésivité des cellules (perte de la nécessité d'ancrage) qui leur permet de former des colonies dans des milieux semi-solides comme l'agar mou ;
- les cellules cancéreuses cultivées (lignées) peuvent être greffées chez la souris immunotolérante (souris nude) et y former des tumeurs éventuellement métastatiques.

Ces deux dernières caractéristiques permettent de distinguer expérimentalement la transformation de l'immortalisation.

D. De la cellule normale à la cellule maligne

- La plupart des cellules normales sont morphologiquement et fonctionnellement différenciées ; l'acquisition de cette différenciation est progressive, et elle va de pair avec une perte progressive des capacités de multiplication. Les cellules matures, qui ne se multiplient plus, sont au bout d'une durée variable engagées vers une mort cellulaire programmée ou apoptose, tandis que des cellules souches encore indifférenciées renouvellent en permanence la plupart des tissus de l'organisme.
- La carcinogenèse est un processus qui résulte de l'expansion clonale d'une cellule qui acquiert, par le jeu de l'accumulation de mutations génétiques, des avantages de croissance, ou d'évitement de l'apoptose.
- Les progrès de ces 25 dernières années ont permis d'identifier et de caractériser nombre d'anomalies de fonctionnement cellulaires qui aboutissent à une cellule maligne et finalement à un cancer clinique.
- Trois faits saillants (et liés logiquement) ont des conséquences pratiques majeures :
 - le cancer est une maladie du génome (mutations sur des gènes codant pour des protéines ayant un rôle dans le contrôle de la division cellulaire, la différenciation, l'apoptose, les capacités de mobilité cellulaire) ;
 - le cancer clinique est le fruit d'une évolution cellulaire clonale (une seule cellule est concernée initialement), ce qui explique qu'on applique à la carcinogenèse, par analogie et non sans abus, la théorie de l'évolution néo-darwinienne ;

- cette évolution se réalise par l'accumulation successive de mutations. C'est le concept de carcinogenèse multi-étapes.
- La connaissance de ces acquis de biologie fondamentale est utile au médecin clinicien puisqu'elle permet de comprendre au mieux la constitution et l'évolution des lésions pré néoplasiques, le comportement clinique spontané et l'action des traitements actuellement utilisés. Ces notions sont aussi utiles pour définir les stratégies et les examens de dépistage, déterminer la susceptibilité à certains cancers, ainsi que le pronostic des cancers les plus fréquents (sein, côlon, poumon).

II. FACTEURS, MÉCANISMES, ÉTAPES DE LA CARCINOGENÈSE

Les différentes études sur les causes des cancers permettent de proposer un modèle général de la cancérisation qui apparaît comme une succession d'étapes. Les facteurs qui favorisent l'apparition d'un cancer sont liés à l'hôte et/ou à son environnement. La carcinogenèse est un processus résultant d'anomalies héritées et/ou acquises des gènes; l'apparition d'un clone cellulaire malin procède de l'accumulation dans une seule cellule d'événements rares et non liés entre eux. On estime entre 2 et 7 le nombre d'événements indépendants, non obligatoirement tous mutagènes, nécessaires dans une même cellule pour entraîner sa transformation en cellule maligne. Ces événements sont éventuellement favorisés par la constitution de l'hôte; la première modification génomique est le plus souvent due à un facteur externe; dans tous les cas, l'expression d'un cancer clinique est l'aboutissement de plusieurs étapes.

A. Facteurs liés à l'hôte

1. HÉRÉDITÉ

- Un facteur héréditaire est le plus souvent soupçonné dans une famille où plusieurs sujets ont un cancer. Cette situation ne concerne en fait que les pathologies ayant un mode de transmission mendélien (dominant ou récessif), qui ne représentent tout au plus que 5 à 10 % des cancers.
- Des exemples de pathologies héréditaires touchant des localisations communes, coliques ou mammaires, sont le syndrome sein-ovaire lié à BRCA1 et BRCA2 (cf. chapitres sur ces localisations), le syndrome de Lynch 1, où plusieurs sujets d'une même famille ont une même localisation (colon-rectum), et le syndrome de Li-Fraumeni, où des tumeurs de localisations différentes sont associées chez un même sujet ou dans plusieurs membres d'une même famille (cancer du sein, sarcomes, hémopathies malignes, etc.).
- Il existe aussi à l'origine de cancers des syndromes associés à des modifications chromosomiques profondes (tumeur de Wilms dans le syndrome WAGR) ou qui peuvent se compliquer de cancers (leucémie dans les trisomies 21, cancer du sein dans les syndromes de Klinefelter).
- Enfin, l'interaction de composantes héréditaires normales avec l'environnement peut être à l'origine de cancers. Les allèles de certains systèmes de détoxification (cytochrome p 450) interviendraient dans la genèse de

certains cancers (poumon, foie) en favorisant un contact prolongé avec un métabolite mutagène comme le goudrons du tabac.

2. FACTEURS ENDOCRINIENS

Ils sont liés à un déséquilibre aboutissant à une stimulation excessive de la division cellulaire : testostérone favorisant l'évolution d'un cancer prostatique, œstrogènes induisant un cancer du sein. L'imprégnation œstrogénique est souvent associée à la nulliparité, à une ménarchie précoce, à une ménopause tardive, à l'absence d'allaitement, à l'obésité du fait de la synthèse d'œstrogènes dans la graisse tous phénomènes impliqués dans la carcinogenèse mammaire.

3. FACTEURS IMMUNOLOGIQUES

Les altérations et déficits de la réponse immunitaire congénitax, d'origine médicamenteuse (médicaments contre le rejet de greffe) ou virale (infection à VIH) augmentent l'incidence des cancers et principalement des cancers résultant d'infections virales chroniques comme les lymphomes associés à l'infection par EBV, le sarcome de Kaposi associé à l'infection par HHV8, les tumeurs du col de l'utérus associées à l'infection par HPV ou plus rarement les cancers du foie associés à HBV ou HCV.

B. Facteurs externes de la carcinogenèse

L'importance pratique des facteurs externes de la carcinogenèse est majeur, parce qu'il est évidemment plus facile de les influencer que de modifier la constitution génétique d'un individu. Trois catégories de facteurs méritent une mention particulière : les produits chimiques, les radiations, et les virus. Le rôle d'autres facteurs, alimentaires en particulier, est plus difficile à cerner.

1. PRODUITS CHIMIQUES

- Ils ont été les premiers connus : Sir Perceval Pott avait noté dès la fin du XVIII^e siècle la fréquence du cancer du scrotum chez les ramoneurs, dont les culottes étaient en permanence imprégnées de suie et de goudrons. Beaucoup de produits chimiques ont vu leur responsabilité démontrée dans l'initiation de cancers, les mieux connus étant le benzène (leucémies myéloïdes chroniques) et l'amiante (tumeurs de la plèvre), et bien sûr le tabac (tumeurs bronchiques, ORL, vésicales).
- Ces toxiques chimiques ou leurs métabolites se fixent sur l'ADN (ce sont des « adduits ») dont ils provoquent la mutation. Ils sont très souvent impliqués dans les cancers professionnels. Cependant, à cause du long délai nécessaire à l'apparition d'un cancer (cf. carcinogenèse multi-étapes, ci-dessous), ceux-ci surviennent tardivement, parfois même à l'âge de la retraite, ce qui entraîne une sous-estimation de leur nombre, du moins en France.
- Les additifs alimentaires (conservateurs et modificateurs du goût) ont également été incriminés. Ceux qui dans des conditions expérimentales sont mutagènes sont interdits. À l'inverse, il faut mentionner que les agents antioxydants introduits dans les conserves pour empêcher la prolifération bactérienne sont probablement responsables (avec la généralisation des réfrigérateurs) de la spectaculaire diminution de l'incidence des cancers de l'estomac, depuis un demi-siècle, dans les pays industrialisés. Il demeure qu'un lien de causalité a été mis en évidence entre l'infection chronique de l'estomac par *Helicobacter Pylori* et l'ulcère ainsi que les cancers de l'estomac (lymphomes particulièrement).

- On notera d'ailleurs que l'extraordinaire multiplication de nouvelles substances chimiques dans l'environnement humain ne s'est heureusement jusqu'à présent pas traduite par une augmentation notable de l'incidence des cancers en général.

2. RADIATIONS

- Les rayonnements ionisants, qui lèsent le génome, ont provoqué des cancers à la suite de leur usage sans précaution au début de la radiologie et de la radiothérapie, chez des scientifiques et médecins (Marie Curie est la plus connue). Le type du rayonnement influence l'organe touché : à la suite du bombardement d'Hiroshima, on a observé une augmentation de l'incidence des leucémies myéloïdes, alors que le passage du nuage de Tchernobyl a provoqué une augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde de l'enfant. Les irradiations à visée thérapeutique peuvent être à l'origine du « second cancer primitif » ou cancer post-radique.
- Le radon, issu du radium, gaz naturel inerte et radioactif, est un élément que l'on trouve en quantités variables dans toutes les roches et les sols de la planète. Il est libéré facilement par le sol et dans l'air se désintègre en produits instables fortement ionisants qui se fixent sur les particules de l'air. Lorsqu'ils sont inhalés, ces produits se déposent sur les voies respiratoires en émettant leur rayonnement alpha et peuvent potentiellement provoquer des cancers pulmonaires. Des études concordantes en Europe, aux États-Unis comme en Chine montre que la présence de radon dans les habitations joue un rôle substantiel : 6 à 15 % des cancers pulmonaires lui seraient imputables. Certains états fixent de nouvelles normes de construction en fonction de cette donnée.
- Les champs électriques ou magnétiques pourraient augmenter modestement l'incidence des leucémies et des tumeurs cérébrales (voisinage des lignes à haute tension, téléphonie mobile).
- L'exposition au rayonnement UV, par la pratique du bronzage, endommage l'ADN et jusqu'au gène P 53 qui devrait contenir ce dommage ; il est responsable de l'augmentation régulière du nombre des cancers cutanés (mélanomes), en particulier dans les continents ensoleillés (Australie).

3. LES VIRUS

Un effet cancérigène viral est démontré chez l'homme pour quelques virus.

- Le virus d'Epstein Barr (EBV) est incriminé dans trois affections malignes : le lymphome de Burkitt (forme dite endémique), le cancer du nasopharynx (sujets originaires de Chine ou d'Afrique du nord) et le lymphome de Hodgkin (enfants, Afrique et Amérique latine, adultes immunodéprimés). Le papillomavirus humain (HPV) est responsable de lésions précancéreuses puis cancéreuses du col utérin dans ses variétés 16 et 18 dans 2/3 des cas, plus rarement 31, 33 et 35. Les virus B et C de l'hépatite sont en cause dans le développement d'hépatomes. Le virus HTLV I (pour *Human T Lymphotropic Virus N° 1*) est responsable du lymphome T et de leucémies aiguës à lymphocytes T (Japon, Caraïbes). Les sujets immunodéprimés par le VIH ou un traitement immunosuppresseur développent certains types de cancers, parfois en relation avec d'autres virus : EBV pour certains lymphomes, HHV8 pour le syndrome de Kaposi.
- Comme indiqué ci-dessus, il existe de grandes inégalités géographiques vis-à-vis du risque cancérigène viral. Il existe aussi d'autres différences,

liées au sexe : la muqueuse du col utérin est plus sensible à l'action du papillomavirus que la muqueuse du gland. Les hommes circoncis sont de même moins susceptibles d'entraîner un cancer du col chez leurs partenaires féminins

- La connaissance de ces facteurs n'a pas qu'un intérêt théorique ; le lien fait entre certains types de papilloma virus (n° 16 et 18 en particulier) et le cancer du col de l'utérus a permis de mettre au point un vaccin qui, lorsqu'il est administré avant toute relation sexuelle est à l'origine d'une protection de l'infection (et donc de ses conséquences tumorales) proche de 100 %. Il en est de même pour le vaccin contre l'hépatite B qui immunise contre l'hépatite B et prévient donc de ce fait l'hépatite B chronique et sa transformation en cancer primitif du foie.

4. L'ALIMENTATION

Le rôle de l'alimentation comme facteur de risque est maintenant démontré : selon les études, jusqu'à 70 % des cancers seraient liés aux habitudes alimentaires.

Il existe quelques données épidémiologiques édifiantes. Aux États-Unis, les Mormons ainsi que les Adventistes du septième jour, dont l'alimentation est particulièrement équilibrée, en général végétarienne, et dont la consommation de breuvages alcoolisés ou de tabac est quasi nulle, outre qu'ils n'ont pas de cancer du poumon, du larynx et des VADS, ont près de deux fois moins de cancers coliques que la population générale. À l'inverse, le lien entre la consommation d'alcool et les cancers des voies aéro-digestives supérieures est solidement attesté par la forte incidence de ces cancers dans le nord et l'ouest de la France.

Le rôle d'une alimentation déséquilibrée, riche en graisses et pauvre en fibres (légumes, fruits, céréales complètes), dans l'apparition des cancers du colon ou du sein est maintenant hautement probable.

Un régime équilibré, peu carné, essentiellement végétarien, et une consommation d'alcool modérée sont considérés comme des facteurs de protection.

C. Mécanismes génétiques de la carcinogenèse

L'origine monoclonale des cancers a pu être vérifiée dans de nombreux cas à l'aide de marqueurs génétiques comme l'expression de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) dont le gène, situé sur le chromosome X, est polymorphique. Chez les femmes hétérozygotes toutes les cellules tumorales expriment la même forme (soit normale, soit mutée du gène), ce qui indique que la masse tumorale est issue d'un même clone cellulaire. La monoclonalité a été également démontrée par la production anormale d'une immunoglobuline monoclonale (myélome multiple) et/ou par l'analyse cytogénétique (leucémie myéloïde chronique, lymphome de Burkitt). Il reste qu'il existe des organes où des tumeurs simultanées issues de clones cellulaires différents sont fréquentes ; c'est le cas de foyers simultanés de cancers du sein, de la prostate, du colon.

1. ONCOGÈNES ET ANTI-ONCOGÈNES

- Toute tumeur humaine résulte donc de la transformation maligne d'un clone dérivant d'une même cellule malade. L'anomalie responsable de la transformation cancéreuse, transmissible par division cellulaire, consiste en une altération majeure de l'information génétique ; tout cancer est ainsi initialement une maladie de l'ADN. On a identifié des gènes cellulaires capables de transformer une cellule normale en une cellule cancéreuse. Il