Epidémiologie et oncogénétique des cancers digestifs

Epidémiologie

En France :

- Risque **élevé** de cancer colorectal
- 42000 nouveaux cas/an en 2012
- 17 000 DC/an (2^{ème} cause de DC par KC)
- **Cancer du côlon 2/3** et cancer du rectum 1/3
- **50%** des patients auront des **métastases** durant le suivi

- Actuellement **mortalité** est en **baisse** pour les CCR (à l'inverse des cancers du poumon)
- **Incidence en augmentation** : ces dernières années, surtout après 50 ans (94% des cas)
- **Mortalité en diminution** : progrès de la prise en charge, mise en place de stratégies de dépistage
- **Survie globale** : quasi **60%** à 5 ans du diagnostic, **>90%** pour les cancers de stade I
- Amélioration des taux de survie :
 - Tumeurs de stade plus précoce
 - Plus de résections chirurgicales
 - Diminution de la mortalité post-opératoire
 - Amélioration des protocoles de chimiothérapie

Définitions :

- **Polype colorectal** : tumeur de petite dimension faisant saillie dans la lumière du côlon ou du rectum sans préjuger de sa nature histologique.
- **Polype adénomateux (adénome)** : tumeur épithéliale bénigne se développant en 3 étapes : genèse, croissance et transformation maligne
- **Classification OMS des polypes adénomateux**, distingue 3 types histologiques :
 - Adénome tubuleux (75%)
 - Adénome tubulo-villeux (20%)
 - Adénome vilieux (5%)
- Autres polypes : hyperplasique, juvénile, pseudo-polype

Séquence adénome – cancer invasif (il faut 10 ans pour passer d'un polype à un KC) : polypes adénomateux -> dysplasie -> ADK

Histoire naturelle du CCR :

- **60-90% se développent à partir d'un adénome**
 - Risque dépendant de : **taille** (>1cm) ou **composante vilieuse** (>25%) ou **dysplasie** (de haut grade) ou présence d'un cancer in situ => Adénomes avancés
 - Tous les polypes ne dégénèrent pas
 - Certains CCR peuvent se développer en l'absence de polypes

 - 90% CCR sont **sporadiques**
 - Risque accru **après 45 ans** (90% après 50ans), risque double toutes les décennies
 - Age moyen de découverte : **73 ans**
 - Après 65 ans, 1/3 de la population a des adénomes

 - *ATCD familial* : d'adénome de >1cm ou de CCR avant 60 ans chez un apparenté au 1^{er} degré : RR x 2-3
 - *ATCD personnel* : d'adénome de >1 cm ou de CCR : RR x 3-4
 - *Terrains particuliers* :
 - Colites inflammatoires : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, notamment pancolites (>10 ans d'évolution)
 - Acromégalie
- ⇒ **Coloscopie de dépistage régulière pour ces groupes à risque + élevé**

Prédispositions héréditaires aux cancers digestifs

10-15% des cas : ATCD familiaux dont 5% vraiment héréditaires => dépistage +++

Cancers	Signes	Génétique	Prise en charge
Polypose adénomateuse familiale : Rare	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Très nombreux adénomes dans le côlon +++ ▪ Polypes duodénaux ▪ Hypertrophie de épithélium rétinien ▪ Tumeurs desmoïdes ▪ Syndrome de Gardner (ostéomes...) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mutation gène APC (70% AD, 30% de novo) ▪ 1ère inactivation constitutionnelle puis 2ème sur l'autre allèle ▪ APC = gène suppresseur de tumeur 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 coloscopie/an à partir de 12 ans ▪ Colo(proct)ectomie totale : selon les constatations endoscopiques puis surveillance du rectum/an ou du re-éservoir /3ans ▪ Duodéno-scopie/ 3ans à partir de 20ans ▪ Test des enfants vers 10-12 ans
Polypose adénomateuse liée à MUTYH	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polyposse colorectale ▪ Sans signes extra-digestifs ▪ Polypes et KC plus tardifs qu'avec APC ▪ 1/3 de polypes duodénaux 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AR ▪ Gène MUTYH : suppresseur de tumeur ▪ Anomalie du système BER => accumulation de transversions => accélération de la progression tumorale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chromocoloscopie/2 ans à partir de 20 ans puis tous les ans si adénomes ▪ Colo(proct)ectomie totale : selon les constatations endoscopiques ▪ Duodéno-scopie/ 3ans à partir de 20 ans ▪ Pas de test avant 18 ans
Polyposes Hamartomateuses : <ul style="list-style-type: none"> → Syndrome de Cowden : PTEN → Olyposse juvénile : SMAD4 : BMPR1A → Syndrome de Peutz Jeghers : STK11 			
Syndrome de Lynch (syndrome HNPCC) : Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancers : côlon, endomètre, grêle, estomac, voies urinaires, ovaires, SNC (sd de Turcot), peau (sd de Muir Torre) ▪ Risque de KC du côlon/endomètre : 40%, 12% pour ovaire. Valable pour MSH2, MLH1 et MSH6 ▪ PMS2 : plus rare, moins pénétrant, âges moyens plus tardifs 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altération système MMR (réparation de ADN) => instabilité des micro-satellites ▪ Gènes : MSH2, MLH1, MSH6, PMS2 ▪ 1ère mutation constitutionnelle puis 2ème événement sur 2nd allèle ▪ Perte d'expression en immunohistochimie dans la tumeur ▪ Extinction conjointes : MSH2/MSH6 ou MLH1/PMS2, ou isolée (PMS2, MSH6) ▪ Attention ! : 85% des tumeurs MSI sont liées à une hyperméthylation du promoteur de MLH1 (formes sporadiques liées à l'âge) 	<p><u>Diagnostic et dépistage :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Critères d'Amsterdam : <ul style="list-style-type: none"> - 3 cas de KC du spectre - Liés au 1er degré - Sur 2 générations - Dont 1 avant 50 ans ▪ Recherche de MSI sur tous les CCR ou KC de endomètre <60 ans ou si ATCD familiaux/perso de KC du spectre <p><u>Surveillance :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Surveillance colique : coloscopie complète avec coloration à indogo carmin à partir de 20ans, /2ans ou 1 an si adénome, pas de chirurgie prophylactique ▪ Surveillance gynécologique : à partir 30ans, /an, examen clinique / écho endométriale, chirurgie prophylactique +/-

Syndrome CMMR-D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumeurs cérébrales, hémopathies, tumeurs digestives, urinaires, gynécologiques ▪ Survenue précoce (6ans) ▪ Signes cutanés : tâches hypochromes ou tâches café au lait 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mutation biallélique d'un gène MMR : PMS2 + + +, autres gènes un peu moins 	
Mutation POLE ou POLD1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CCR ▪ Polypes multiples / endomètre ▪ Tumeurs MSS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ AD ▪ MSS ▪ Tumeurs très sensibles à l'immunothérapie 	
Mutation CDH1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cancer estomac (à cellules indépendantes) ▪ Cancer du sein lobulaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mutation CDH1 ▪ AD ▪ Pénétrance incomplète 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gastrectomie prophylactique

MSI = microsatellites instables

Penser à faire un test génétique si :

- Age inhabituellement jeune
- Bilatéralité
- Cancers multiples
- Agrégation familiale