

## ITEM 287 : EPIDEMIOLOGIE, FDR ET PREVENTION DES CANCERS

- Incidence = **382 000 cas/an** : en ↗ (+90%/30 ans par vieillissement de la population et ↗ du dépistage et diagnostic)
- Mortalité = **157 000 décès/an** : ↗ (+13%/30 ans), 1<sup>ère</sup> cause de mortalité chez l'homme (**33%**), 2<sup>nd</sup> chez la femme (**25%**)
- Pathologie du sujet âgé : **âge moyen de survenue toutes localisations confondues = 65 ans**

/an	Homme		Femme		Total		Survie à 5 ans
	Cas	Décès	Cas	Décès	Cas	Décès	
<b>TOTAL</b>	<b>210 000</b>	<b>85 000</b>	<b>175 000</b>	<b>65 000</b>	<b>382 000</b>	<b>157 000</b>	
<b>Prostate</b>	50 430	8115			<b>50430</b>	<b>8 115</b>	80%
<b>Sein</b>			58 459	12 146	<b>58 459</b>	<b>12 146</b>	80%
<b>Poumon</b>	31 231	22 766	15 132	10 356	<b>46 363</b>	<b>31 122</b>	15%
<b>Colorectal</b>	23 216	9209	20 120	7908	<b>43 336</b>	<b>17 117</b>	60%

	Fréquence		Mortalité	
Cas général	Prostate > sein > poumon > colorectal		Poumon > colorectal > sein > prostate	
Homme	Prostate > poumon > colorectal > vessie > VADS		Poumon > colorectal > prostate > foie > pancréas	
Femme	Sein > colorectal > poumon > utérus > thyroïde		Sein > poumon > colorectal > pancréas > ovaire	
Variation d'incidence	↗	- <b>Sein</b> (en stabilisation) et <b>prostate</b> : vieillissement de la population - <b>Poumon, vessie</b> chez la femme : ↗ tabac - <b>Mélanome</b> : exposition solaire	↘	- <b>Estomac</b> : meilleure conservation des aliments - <b>Col de l'utérus</b> : dépistage, vaccination HPV - <b>VADS, œsophage</b> : ↘ consommation d'alcool

- **Age** : facteur de risque principal
- FdR majeurs : **tabagisme** (25% des cancers), **alcool** (7%), infection = **VHB, VHC, HPV, Helicobacter pylori, EBV** (4%)
- FdR mineurs : **exposition professionnelle, obésité, sédentarité** (2%), **traitement hormonal substitutif ou pilule contraceptive, rayons UV** (1%), **caractéristiques de la vie reproductive chez la femme** (0,4%), **polluants** (0,2%)

Facteurs de risque	Facteurs environnementaux	
	Tabac	= Principal agent carcinogène : <b>15%</b> de la mortalité annuelle globale, <b>40%</b> de la mortalité par cancer - Cancers : - <b>85%</b> des <b>cancers du poumon</b> - <b>40%</b> des <b>cancers de vessie et des voies urinaires</b> - <b>50-90%</b> des <b>cancers des VADS</b> - Autres : <b>oesophage, estomac, rein, utérus, pancréas</b> - Agents cancérigènes : <b>nitrosamine, benzopyrène, goudron...</b> - Potentiel cancérigène : selon la <b>durée</b> (âge de début), la <b>dose quotidienne totale</b> (en paquets-années) et <b>l'association avec l'alcool</b> pour certains cancers - Après arrêt de consommation : l'incidence rejoint la population non-fumeuse en 10 à 15 ans
	Alcool	= 10% des décès par cancer, avec une relation dose-effet (en g/j) sans dose seuil - Cancers : <b>VADS, œsophage, foie, pancréas, colorectal, sein</b> - Par irritation chronique (atrophie muqueuse, hépatite), ↘ immunité et carences nutritionnelles
	Alimentation	= <b>35%</b> des décès par cancer favorisés par une mauvaise alimentation - FdR : - Régime alimentaire hypercalorique, riche en graisse animale : cancer du <b>sein</b> , de <b>prostate</b> , du <b>colon</b> , de <b>l'ovaire</b> et de <b>l'endomètre</b> - <b>Obésité</b> : cancer hormonodépendant chez la femme ( <b>sein, endomètre</b> ) - Alimentation trop salée ou riche en nitrosamine et en nitrite : cancer du <b>pharynx</b> , de <b>l'estomac</b> et de <b>l'oesophage</b> - Facteurs protecteurs : alimentation riche en fruits et légumes
	Agents physiques	- <b>Rayons UV</b> : cancers cutanés (carcinome spino- et basocellulaire, mélanome) - <b>Cancers radio-induits</b> : leucémie, cancer de la thyroïde, cancer du sein, cancer cutané, sarcome...
Agents infectieux	= 4% des décès par cancer, chez des sujets immunodéprimés ou non - Virus : <b>HTLV</b> (lymphome), <b>EBV</b> (naso-pharynx, lymphome de Hodgkin et de Burkitt), <b>VIH</b> (lymphome malin, cancer du col utérin), <b>HHV8</b> (sarcome de Kaposi), <b>HPV 16-18</b> (col utérin, anus) - Bactérie : <b>Helicobacter pylori</b> (cancer de l'estomac, lymphome gastrique) - Parasite : <b>bilharziose</b> (cancer de vessie épidermoïde et urothélial)	
Exposition professionnelle	= 2% des décès par cancer, 5000 à 8000/an : <b>bâtiment, réparation auto, métallurgie</b> et <b>santé ++</b> - <b>Amiante</b> (isolation, industrie du verre, centrales thermiques, chantier naval) : <b>plèvre, poumon</b> - <b>Poussières de bois</b> (menuisier) : <b>adénocarcinome de l'éthmoïde</b> - <b>Amines aromatiques</b> (peintures, textiles) : <b>vessie</b> - <b>Rayonnement ionisant</b> (paramédical) : <b>cancer cutané, hémopathie</b>	

Facteurs de risque	Facteurs iatrogènes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Chimiothérapie</b> : cyclophosphamide (cancer de vessie), hémopathie</li> <li>- <b>Anti-oestrogène (tamoxifène)</b> : cancer de l'endomètre</li> <li>- <b>Traitements hormonaux substitutifs</b> : faible ↗ du risque de cancer du sein ou de l'endomètre</li> <li>- <b>Immunosuppresseurs</b> : lymphomes, cancers solides</li> <li>- <b>Irradiation</b> : leucémie, cancer de la thyroïde, du sein, cutané, sarcome</li> </ul>		
	Pathologie	- <b>MICI</b> (cancer colorectal), <b>cirrhose</b> (CHC), <b>endobrachyoesophage</b> par <b>RGO</b> (ADK de l'œsophage)...		
	Lésion pré-cancéreuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Dysplasie</b> (de bas ou haut grade) ou <b>carcinome <i>in situ</i></b></li> <li>- Lésions spécifiques : <b>hyperplasie canalaire atypique</b> (sein), <b>polype adénomateux</b> (colorectal)...</li> </ul>		
	Facteurs généraux	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Age et sexe</b></li> <li>- <b>Origine ethnique</b></li> </ul>		
	Facteurs génétiques	<p>= <b>10%</b> des cancers, le plus souvent par mutation d'un gène suppresseur de tumeur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Antécédents familiaux simples</b> (agrégation familiale sans mutation identifiée) : prostate, sein, colon...</li> <li>- Prédilection : - <b>Mutation génétique</b> ou <b>anomalie chromosomique identifiée</b> (mutation héréditaire sans expression phénotypique) : <b>BRCA1-2, chromosome Philadelphie</b></li> <li>- <b>Syndrome héréditaire prédisposant</b> (manifestations cliniques) : <b>syndrome de Lynch, PAF, maladie de Von-Hippel-Lindau, Xeroderma pigmentosum...</b></li> </ul> <p>→ Suspicion de cancer familial héréditaire : consultation d'oncogénétique pour rechercher une mutation génétique (après information et consentement écrit et signé) ± dépistage des apparentés</p>		
	Test génétique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Par un laboratoire agréé</li> <li>- Après consultation d'oncogénétique</li> <li>- Après information et consentement écrit du patient</li> <li>- Résultat mis en main propre au patient par le médecin, lors d'une consultation</li> </ul>		
Prévention primaire	Lutte anti-tabac	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↘ consommation : interdiction de fumer dans les lieux publics, interdiction de la publicité</li> <li>- Restriction de la vente : ↗ des prix, interdiction de vente aux mineurs</li> <li>- Action de sensibilisation : campagnes d'information, avertissement sur les paquets</li> <li>- Aide au sevrage : conseil minimal d'arrêt du tabac, cs anti-tabac, substituts nicotiques, médicaments</li> </ul>		
	Lutte anti-alcool	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↘ consommation : publicité contrôlée</li> <li>- Action de sensibilisation : campagnes médiatiques, rappel des risques sur les bouteilles</li> <li>- Consultation d'addictologie et aide au sevrage</li> </ul>		
	Plan National Nutrition-Santé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stabiliser l'obésité et ↘ surpoids chez l'adulte, ↘ obésité et surpoids chez l'enfant</li> <li>- ↗ l'activité physique et ↘ la sédentarité à tout âge</li> <li>- Améliorer les pratiques alimentaires et les apports nutritionnels : ↗ consommation de fruits et légumes, lutte contre la carence en calcium et en fer, promotion de l'allaitement maternel</li> <li>- Réduire la prévalence des pathologies nutritionnelles : dénutrition, troubles du comportement</li> </ul>		
	Lutte contre l'exposition solaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Information sur les dangers de l'exposition excessive</li> <li>- Education sur les mesures de protection solaire, surtout chez les enfants</li> </ul>		
	Lutte contre l'exposition professionnelle	= Rôle du médecin du travail : interdiction/limitation de certaines substances, mesures de protection individuelle et collective, mesures de l'exposition		
	Lutte contre les agents infectieux	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilisation sur les MST</li> <li>- Vaccination contre HPV (Gardasil®) : jeunes filles de 14 ans ou jusqu'à 20 ans</li> <li>- Vaccination contre l'hépatite B</li> </ul>		
Dépistage	<p>= Prévention secondaire : dépistage des cancers au stade infra-clinique pour proposer un traitement précoce</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Dépistage systématique</b> (le plus exhaustif possible : test de Guthrie...) : aucun exemple en cancérologie</li> <li>- <b>Dépistage de masse = organisé</b> : proposé à l'ensemble de la population à risque (selon un critère d'âge) = action de santé publique, prise en charge à 100%</li> <li>- <b>Dépistage individuelle = opportuniste</b> : réalisé chez un individu présentant des facteurs de risque personnels, à l'initiative du médecin et du patient, sans prise en charge à 100%</li> </ul>			
	Critères OMS	Maladie	Population	Test de dépistage
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Problème de santé publique (fréquent, grave)</li> <li>- Histoire naturelle connue</li> <li>- Evolution lente, signes tardifs</li> <li>- Traitement existant</li> <li>- Pronostic amélioré par un TTT précoce</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Population cible identifiée et sensibilisée</li> <li>- Accès aux moyens diagnostiques et thérapeutiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Valide</b> (sensibilité) et <b>reproductible</b></li> <li>- <b>Acceptable</b> par la population</li> <li>- <b>Coût</b> supportable</li> </ul>	

Dépistage	Dépistage de masse	Cancer du sein	= Examen clinique et mammographie bilatérale tous les 2 ans, avec 2 incidences et double lecture des clichés, pour toutes les femmes de 50 à 74 ans - Proposé à 9 millions de femmes : 50% de participation - 16 000 cancers détectés/an (dont 6% à la 2 <sup>nd</sup> lecture) = 7 cancers/1000 mammographies - ↘ la mortalité par cancer du sein de 15 à 20% (sans efficacité sur la mortalité globale)
		Cancer colorectal	= Recherche de sang occulte dans les selles tous les 2 ans, par test immunologique Hemocult II, pour toutes les personnes de 50 à 74 ans, sans symptômes évocateurs - Proposé à 17 millions de personnes : 30% de participation - 8500 cancers détectés/an (+ polypes et adénomes), ↘ la mortalité de 15%
	Dépistage individualisé	Cancer du col de l'utérus	= Frottis cervico-vaginal lors de la consultation gynécologique, tous les 3 ans, après 2 frottis négatifs à 1 an d'intervalle, pour toutes les femmes de 25 à 65 ans → Dépistage de masse en expérimentation dans certains départements pilotes
		Cancer de la prostate	= TR + PSA annuel, chez tous les hommes de > 50 ans (ou > 45 ans si à risque) - Recommandé par l'AFU mais non par l'HAS
		Mélanome	= Examen cutané annuel par un dermatologue et apprentissage de l'auto-surveillance - Campagne de dépistage gratuit annuelle : 14 000 personnes examinées, 170 cancers

## POLYPOSE ADENOMATEUSE FAMILIALE

PAF = mutation du gène APC (suppresseur de tumeur) : transmission dominante, pénétrance complète, expressivité variable

Risques	Tumeur bénigne à potentiel malin	- Polypes adénomateux coliques : apparition à 20 ans de centaines de polypes colorectaux, dégénérescence systématique avant 40 ans → 1% des cancers colorectaux - Polypes duodénaux et ampullaire : risque de dégénérescence
	Tumeur bénigne sans potentiel malin	- Polypes gastriques - Tumeurs desmoïdes mésoenchymateuses mésentériques (25%) : risque compressif - Autres tumeurs non digestives : tumeur osseuse, tumeur du SNC, tumeur de la thyroïde
	Autres	- Hypertrophie de l'épithélium de la rétine, anomalies dentaires, kystes sébacés
CAT	Diagnostic génétique	- Recherche de la mutation du gène APC par séquençage - Dépistage familial proposé en cas de mise en évidence d'une mutation
	Prévention des cancers colorectaux	- Rectosigmoïdoscopie ou coloscopie annuelle de dépistage à partir de la puberté > 12 ans - Chirurgie prophylactique proposée vers 15 à 25 ans (dès que la surveillance des polypes est impossible) : coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale et réservoir - Surveillance endoscopique 1 fois/an du réservoir
	Autres	- Endoscopie digestive haute 1 fois/an avec biopsies à partir de 20-25 ans

## BRCA

= Mutation constitutionnelle du gène BRCA1 ou 2 (Breast Cancer gene), suppresseur de tumeur

Risques	Cancer du sein	→ Responsable de 80% des cancers héréditaires du sein, soient 5% des cancers du sein - Risque très élevé = 30 à 50% avant 50 ans, 60 à 80% à 70 ans	
	Cancer de l'ovaire	- Risque très élevé : 40% à 70 ans pour BRCA1, 15% à 70 ans pour BRCA2	
	Autres	- Associé au cancer de la prostate chez l'homme - BRCA2 : associé au cancer du pancréas	
CAT	Diagnostic	- Recherche de mutation BRCA sur sang périphérique	
	Suivi	A partir de l'âge de 20 ans	- Examen clinique tous les 6 mois
		A partir de l'âge de 30 ans (ou 5 ans avant le cas index)	- IRM mammaire + mammographie ± échographie annuelle
		A partir de l'âge de 35 ans	- Echographie pelvienne annuelle
Chirurgie préventive	- Mastectomie bilatérale à envisager : bénéfique maximal si réalisé < 40 ans, discuté en RCP - Annexeomie préventive à envisager : à partir de 40 ans (BRCA1) ou 45 ans (BRCA2), discuté en RCP		

<p><b>Syndrome de Lynch (HNPCC)</b> : mutation constitutionnelle d'un gène de réparation des mésappariements de l'ADN (suppresseur de tumeur) du <b>système MMR</b> : <b>hMLH1, hMSH2</b>, ou plus rarement <b>MSH6</b> ou <b>PMS2</b></p> <p>- Transmission autosomique dominante, de pénétrance complète, d'expression variable</p> <p>- A 70 ans : risque global de cancer = <b>55%</b> (plus élevé si MLH1 : 60%)</p>		
Risques	Spectre restreint	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Cancer colorectal</b> : - Risque cumulé = <b>70%</b> (homme), <b>40-60%</b> (femme) → 5% des cancers colorectaux</li> <li>- Caractéristiques : sans polypose, préférentiellement du colon droit</li> <li>- <b>Cancer de l'endomètre</b> : 40% à 70 ans (50% si MLH1)</li> <li>- <b>Cancer urothélial</b> : des <b>voies urinaires</b> ou de la <b>vessie</b></li> <li>- <b>Cancer de l'intestin grêle</b></li> </ul>
	Spectre élargi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Cancer de l'ovaire</b> : 10% à 70 ans (20% si MLH1)</li> <li>- <b>Cancer digestif</b> : <b>cancer de l'estomac, cancer des voies biliaires</b></li> <li>- <b>Syndrome de Muir-Torre</b> : <b>adénome sébacé, kérato-acanthome</b></li> <li>- <b>Syndrome de Turcot</b> : <b>glioblastome cérébral</b></li> </ul>
Diagnostic	Critères d'Amsterdam	<p>= Indication de <b>consultation d'oncogénétique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Existence de <b>≥ 3 cas</b> de cancer du spectre HNPCC dont : 1 cas lié au 1<sup>er</sup> degré avec les 2 autres, sur 2 générations successives, avec au moins 1 cas précoce <b>&lt; 50 ans</b></li> </ul>
	Critères Bethesda	<p>= Indication de <b>recherche de phénotype MSI tumoral</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Cancer colorectal</b> : - <b>&lt; 50 ans</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Antécédent personnel</b> de cancer colorectal ou du spectre HNPCC</li> <li>- <b>Antécédent familial</b> au 1<sup>er</sup> degré de cancer du spectre HNPCC dont 1 précoce &lt; 50 ans ou 2 antécédents familiaux au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré quel que soit l'âge</li> </ul> </li> <li>→ Ou <b>cancer colorectal &lt; 60 ans</b> avec <b>histologie évocatrice</b> : infiltrat lymphocytaire dense du stroma tumoral, réaction inflammatoire type Crohn, différenciation mucineuse ou en bague à chaton, architecture de type médullaire</li> <li>- <b>Cancer de l'endomètre</b> : <b>&lt; 50 ans</b> ou antécédents familiaux ou personnels de cancer HNPCC</li> </ul>
	Diagnostic génétique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur tissu tumoral : - <b>Instabilité des microsatellites = phénotype MSI</b> : 100% des cancers colorectaux d'un syndrome de Lynch, 15% des cancers colorectaux sporadiques</li> <li>- <b>Immuno-histo-chimie</b> : <b>perte d'expression des protéines MLH1, MSH2...</b></li> <li>- <b>PCR</b> à partir de l'ADN tumoral</li> <li>- Recherche d'une <b>mutation constitutionnelle MMR</b> sur prélèvement sanguin si phénotype MSI et/ou immuno-histo-chimie évocatrice</li> <li>- <b>Dépistage familial</b> proposé en cas de mise en évidence d'une mutation</li> </ul>
CAT	Surveillance des patients à risque	<p>= Patients à risque avéré et apparentés porteurs d'une mutation ou susceptible de la porter</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Coloscopie totale avec chromo-endoscopie de dépistage</b> tous <b>1 ou 2 ans</b> à partir de <b>20-25 ans</b></li> <li>- Chez les femmes : <b>examen gynécologique</b> et <b>échographie endovaginale</b> avec <b>biopsie de l'endomètre</b> tous les <b>2 ans</b> à partir de <b>30 ans</b></li> <li>- <b>Endoscopie digestive haute</b> tous les 1 à 2 ans si antécédents de cancer gastrique</li> <li>- Examen clinique régulier à la recherche d'autres localisations tumorales</li> </ul>

Autres syndromes génétiques	<b>Syndrome de Li-Fraumeni</b>	<p>= Mutation délétère du <b>gène TP53</b> (protéine p53) à transmission autosomique dominante : affection rare du sujet jeune, risque de cancer à 50 ans = <b>80%</b> chez la femme, <b>40%</b> chez l'homme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeur caractéristique : <b>ostéosarcome, sarcome des tissus mous, cancer du sein du sujet jeune, leucémie, lymphome, tumeur cérébrale, cortico-surréalome</b></li> <li>→ Tous types de tumeurs peuvent se voir</li> </ul>
	<b>Syndrome de Cowden</b>	<p>= Mutation du <b>gène PTEN</b> à transmission autosomique dominante</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hamartomes multiples</b> : cutanés, thyroïdiens, tractus gastro-intestinal, endomètre, cerveau</li> <li>- Risque accru de tumeur maligne : <b>cancer du sein, de l'endomètre ou de la thyroïde</b></li> </ul>
	<b>Syndrome de Peutz-Jeghers</b>	<p>= Mutation du <b>gène suppresseur de tumeur STK11</b>, à transmission autosomique dominante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Lentiginose</b> buccale, anale et des extrémités</li> <li>- <b>Polypose hamartomateuse du tube digestif</b> : risque de <b>dégénérescence</b></li> <li>- Risque accru de tumeur maligne : <b>cancer de l'ovaire, du testicule, du col utérin et du pancréas ± cancer du sein et de la thyroïde</b> (discuté)</li> </ul>