

Matériel protégé par le droit d'auteur

# CECIL MEDICINE

## Cancérologie



LEE GOLDMAN  
ANDREW I. SCHAFER



Traduit de  
l'américain par  
Pierre L. Masson

Traduction de la Section XV – Oncology  
de Goldman's Cecil Medicine 24<sup>e</sup> édition



Matériel protégé par le droit d'auteur

# Cecil Medicine

Cancérologie

# Cecil Medicine

## Cancérologie

### **Lee Goldman, MD**

*Dean of the Faculties of Health Sciences and Medicine  
Executive Vice President for Health and Biomedical Sciences  
Harold and Margaret Hatch Professor of the University  
Professor of Medicine and of Epidemiology  
Columbia University  
New York, New York, États-Unis d'Amérique*

### **Andrew I. Schafer, MD**

*Chairman, Department of Medicine  
The E. Hugh Luckey Distinguished Professor of Medicine  
Weill Cornell Medical College  
Physician-in-Chief  
New York-Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medical Center  
New York, New York, États-Unis d'Amérique*

Traduction de la Section XV – Oncology  
Goldman's Cecil Medicine 24<sup>e</sup> édition

Traduction de l'américain par  
Pr Pierre L. Masson





Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable de tout incident ou accident, tant aux personnes qu'aux biens, qui pourrait résulter soit de sa négligence, soit de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées décrits dans la publication. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

Copyright © 2012, 2008, 2004, 2000, 1996, 1991, 1988, 1982, 1979, 1975, 1971, 1963, 1959, 1955 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Copyright 1951, 1947, 1943, 1940, 1937, 1933, 1930, 1927 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Copyright renewed 1991 by Paul Beeson.

Copyright renewed 1979 by Russell L. Cecil and Robert F. Loeb.

Copyright renewed 1987, 1975, 1971, 1965, 1961, 1958, 1955 by Elsevier Inc.

© 2013, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés pour la traduction/adaptation française.

ISBN : 978-2-294-73096-2

eISBN : 978-2-294-73656-8

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex

[www.elsevier-masson.fr](http://www.elsevier-masson.fr)

473096 - (I)- (1) - SPI - Imprimé en Italie par Legoprint

Dépôt légal : juin 2013

# Editors

**Lee Goldman, MD**

Dean of the Faculties of Health Sciences and Medicine,  
Executive Vice President for Health and Biomedical  
Sciences, Harold and Margaret Hatch Professor of the  
University, Professor of Medicine and of Epidemiology,  
Columbia University, New York, New York

**Andrew I. Schafer, MD**

Chairman, Department of Medicine,  
The E. Hugh Luckey Distinguished Professor of Medicine,  
Weill Cornell Medical College;  
Physician-in-Chief, New York-Presbyterian Hospital/Weill  
Cornell Medical Center, New York,  
New York

## ASSOCIATE EDITORS

**William P. Arend, MD**

Distinguished Professor Emeritus,  
Arend Endowed Chair in Rheumatology,  
University of Colorado School of Medicine,  
Aurora, Colorado

**James O. Armitage, MD**

The Joe Shapiro Professor of Medicine,  
University of Nebraska College of Medicine,  
Section of Oncology and Hematology,  
University of Nebraska Medical Center,  
Omaha, Nebraska

**David R. Clemmons, MD**

Kenan Professor of Medicine,  
University of North Carolina at Chapel Hill School  
of Medicine,  
Chapel Hill, North Carolina

**Jeffrey M. Drazen, MD**

Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine,  
Harvard Medical School; Senior Physician, Division of  
Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and  
Women's Hospital;  
Editor-in-Chief, *New England Journal of Medicine*,  
Boston, Massachusetts

**Robert C. Griggs, MD, FAAN**

Professor of Neurology, Medicine, Pediatrics,  
and Pathology and Laboratory Medicine,  
University of Rochester School of Medicine and Dentistry,  
Rochester, New York

**Donald W. Landry, MD, PhD**

Samuel Bard Professor and Chair, Department of Medicine,  
Columbia University College of Physicians and Surgeons,  
New York, New York

**Wendy Levinson, MD**

Sir John and Lady Eaton Professor and Chair,  
Department of Medicine,  
University of Toronto,  
Toronto, Ontario, Canada

**Anil K. Rustgi, MD**

T. Grier Miller Professor of Medicine and Genetics,  
Chief of Gastroenterology, American Cancer Society  
Research Professor, University of Pennsylvania School  
of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

**W. Michael Scheld, MD**

Bayer-Gerald L. Mandell Professor of Infectious  
Diseases; Director, Pfizer Initiative in International  
Health, Department of Medicine, University  
of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia

# Liste des collaborateurs

**Karen H. Antman, MD**

Provost, Boston University Medical Campus, and  
Dean, Boston University School of Medicine,  
Boston, Massachusetts  
*Cancers primitifs et métastatiques des os*

**Frederick R. Appelbaum, MD**

Professor and Head, Division of Oncology, University  
of Washington School of Medicine; Director, Clinical  
Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research  
Center, Seattle, Washington  
*Leucémies aiguës*

**James O. Armitage, MD**

The Joe Shapiro Professor of Medicine, University of  
Nebraska College of Medicine, Section of Oncology and  
Hematology, University of Nebraska Medical Center,  
Omaha, Nebraska  
*Lymphomes non hodgkiniens*

**Dean F. Bajorin, MD**

Professor of Medicine, Department of Medicine, Weill  
Cornell Medical College; Attending Physician, Department  
of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,  
New York, New York  
*Tumeurs du rein, de la vessie, des uretères et du bassin*

**Philip J. Bierman, MD**

Professor, Department of Internal Medicine, University of  
Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska  
*Lymphomes non hodgkiniens*

**Charles D. Blanke, MD**

Professor and Head, Medical Oncology, University of  
British Columbia; Vice President, Systemic Therapy,  
British Columbia Cancer Agency, Vancouver,  
British Columbia, Canada  
*Néoplasmes de l'intestin grêle et du côlon*

**C. Richard Boland, MD**

Chief, Division of Gastroenterology; Director, GI Cancer  
Research Laboratory, Baylor University Medical Center,  
Dallas, Texas  
*Génétique du cancer*

**Randall Brand, MD**

Professor of Medicine and Academic Director, GI Division  
Shadyside; Director, GI Malignancy Early Detection,  
Diagnosis and Prevention,  
University of Pittsburgh Medical Center,  
Pittsburgh, Pennsylvania  
*Cancer pancréatique*

**Joseph M. Connors, MD**

Clinical Professor, Division of Medical Oncology, Department  
of Medicine, University of British Columbia; Clinical Director,  
Centre for Lymphoid Cancer, British Columbia Cancer  
Agency, Vancouver, British Columbia, Canada  
*Lymphome de Hodgkin*

**Kenneth H. Cowan, MD, PhD**

Director, Eppley Cancer Center, University of Nebraska Medical  
Center; Director, Eppley Institute for Research in Cancer,  
University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska  
*Biologie du cancer*

**Nancy Davidson, MD**

Professor of Medicine and Pharmacology and Chemical  
Biology, University of Pittsburgh School of Medicine;  
Director, University of Pittsburgh Cancer Institute and  
UPMC Cancer Centers, Pittsburgh, Pennsylvania  
*Cancer du sein et maladies mammaires bénignes*

**Lisa M. DeAngelis, MD**

Professor of Neurology, Weill Cornell Medical  
College; Chair, Department of Neurology, Memorial  
Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York  
*Tumeurs du système nerveux central – Hypertension et  
hypotension intracrâniennes*

**George D. Demetri, MD**

Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School;  
Director, Ludwig Center at Dana-Farber Cancer Institute;  
Senior Vice President for Experimental Therapeutics,  
Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts  
*Sarcomes des tissus mous et osseux et autres tumeurs des  
tissus conjonctifs*

**Lawrence H. Einhorn, MD**

Distinguished Professor of Medicine, Lance Armstrong  
Foundation Professor of Oncology, Indiana University School  
of Medicine, Indianapolis, Indiana  
*Cancer du testicule*

**David S. Ettinger, MD**

Alex Grass Professor of Oncology, Department of  
Oncology, The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer  
Center at Johns Hopkins, Baltimore, Maryland  
*Cancer du poumon et autres néoplasmes pulmonaires*

**Douglas O. Faigel, MD**

Professor of Medicine, Mayo Medical School; Division of  
Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic,  
Scottsdale, Arizona  
*Néoplasmes de l'intestin grêle et du côlon*

**Robert F. Gagel, MD**

Head, Division of Internal Medicine, Endocrine Neoplasia and Hormonal Disorders, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas  
*Manifestations endocriniennes des tumeurs : production hormonale « ectopique »*

**Morie A. Gertz, MD**

Professor and Chair, Department of Medicine, Mayo Medical School and Mayo Clinic, Rochester, Minnesota  
*Amylose*

**F. Anthony Greco, MD**

Medical Director, Sarah Cannon Cancer Center, Nashville, Tennessee  
*Cancer d'origine primitive inconnue.*

**John D. Hainsworth, MD**

Chief Scientific Officer, Sarah Cannon Research Institute, Nashville, Tennessee  
*Cancer d'origine primitive inconnue*

**Ahmedin Jemal, DVM, PhD**

Vice President, Surveillance Research, American Cancer Society, Inc., Atlanta, Georgia  
*Épidémiologie du cancer*

**Robert T. Jensen, MD**

Chief, Cell Biology Section, Digestive Diseases Branch, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland  
*Tumeurs endocrines pancréatiques*

**Hagop Kantarjian, MD**

Professor and Kelcie Margaret Kana Research Chair, Department of Leukemia, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas  
*Leucémies chroniques*

**Rami S. Komrokji, MD**

Associate Professor, Department of Oncologic Sciences, University of South Florida; Clinical Director, Department of Malignant Hematology, Associate Member, Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, Florida  
*Syndrome myélodysplasique*

**Adam Lerner, MD**

Professor, Department of Medicine, Section of Hematology and Medical Oncology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts  
*Cancers primitifs et métastatiques des os*

**Alan F. List, MD**

Professor of Oncologic Sciences, University of South Florida; Executive Vice President and Physician-in-Chief, Moffitt Cancer Center; Senior Member, Malignant Hematology, Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida  
*Syndrome myélodysplasique*

**Henry T. Lynch, MD**

Chair, Preventive Medicine and Public Health, Professor of Medicine, Director, Creighton Hereditary Cancer Institute, Creighton University School of Medicine, Omaha, Nebraska  
*Génétique du cancer*

**Maurie Markman, MD**

Vice President for Patient Oncology Services, National Director for Medical Oncology, Cancer Treatment Centers of America, Eastern Regional Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania  
*Cancers gynécologiques*

**Jeffrey A. Moscow, MD**

Children's Miracle Network Professor, Chief, Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, University of Kentucky, Lexington, Kentucky  
*Biologie du cancer*

**Susan O'Brien, MD**

Professor of Medicine, Department of Leukemia, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas  
*Leucémies chroniques*

**Michael C. Perry, MD, MSc**

Professor of Medicine and Nellie B. Smith Chair of Oncology Emeritus, Departments of Hematology and Medical Oncology, University of Missouri, Ellis Fischel Cancer Center; Medical Director of Clinical Trials, Institute for Clinical and Translational Sciences, University of Missouri, Ellis Fischel Cancer Center, Columbia, Missouri  
*Prise en charge d'un patient atteint de cancer*

**Marshall R. Posner, MD**

Professor of Medicine and of Gene and Cell Medicine, Director of Head and Neck Medical Oncology, and Director of Office of Cancer Clinical Trials, The Tisch Cancer Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York  
*Cancers de la tête et du cou*

**S. Vincent Rajkumar, MD**

Professor of Medicine and Chair, Myeloma Amyloidosis Dysproteinemia Group, Division of Hematology, Mayo Medical School and Mayo Clinic, Rochester, Minnesota  
*Dyscrasies plasmocytaires*

**Lewis R. Roberts, MB ChB, PhD**

Professor, Department of Medicine, Mayo Medical School; Consultant in Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota  
*Tumeurs du foie et des voies biliaires*

**Hope S. Rugo, MD**

Clinical Professor of Medicine, Director, Breast Oncology Clinical Trials Program, University of California, San Francisco, Comprehensive Cancer Center, San Francisco, California  
*Syndromes paranéoplasiques et autres effets non néoplasiques du cancer*

**Anil K. Rustgi, MD**

T. Grier Miller Professor of Medicine and Genetics,  
Chief of Gastroenterology and American Cancer Society  
Research Professor, University of Pennsylvania School  
of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania  
*Cancers de l'œsophage et de l'estomac*

**Lynn M. Schuchter, MD**

Professor of Medicine, Chief, Hematology/Oncology  
Division, University of Pennsylvania School of Medicine,  
Philadelphia, Pennsylvania  
*Mélanome et autres cancers de la peau*

**Eric J. Small, MD**

Professor of Medicine and Urology, Chief, Division of  
Hematology and Oncology; Deputy Director and Director  
of Clinical Sciences, Helen Diller Family Comprehensive  
Cancer Center, University of California,  
San Francisco, California  
*Cancer de la prostate*

**Margaret Tempero, MD**

Professor of Medicine, Division of Hematology and  
Oncology, University of California, San Francisco, School  
of Medicine; Leader, Pancreas Cancer Program, Director  
of Research Programs, Deputy Director, University  
of California, San Francisco, Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center, San Francisco, California  
*Cancer pancréatique*

**Michael J. Thun, MD, MSc**

Vice President, Emeritus, Department of Epidemiology,  
American Cancer Society, Atlanta, Georgia  
*Épidémiologie du cancer*

# Préface de l'édition originale

La 24<sup>e</sup> édition du *Goldman's Cecil Medicine* symbolise une période d'avancées extraordinaires sur le plan de la diffusion des informations dans le champ de la médecine et des innovations technologiques.

Le contenu du *Cecil* est resté fidèle à la tradition d'un manuel médical exhaustif qui explique minutieusement le *pourquoi* (la physiologie normale et la physiopathologie sous-jacentes d'une maladie, aussi bien au niveau cellulaire et moléculaire qu'à celui de l'organe) et le *comment* (de nos jours fréquemment fondé sur des niveaux de preuve de grade A, obtenus par des essais contrôlés randomisés). Les descriptions de la physiologie et de la physiopathologie tiennent compte des avancées génétiques les plus récentes de manière pratique, en s'efforçant d'être utile aux non-experts. La médecine est entrée dans une ère où la gravité de la maladie et le peu de temps disponible pour évaluer un patient ont réduit la possibilité des médecins de satisfaire leur curiosité intellectuelle. Il s'ensuit que l'acquisition d'informations, relativement aisée dans cette nouvelle ère, est souvent confondue avec les connaissances elles-mêmes. Nous avons tenté de contrer cette tendance grâce à un manuel qui non seulement fournit des informations, mais de plus stimule de nouvelles questions et donne un aperçu de la future voie du nouveau savoir. Les références appelées en bleu dans le texte et fournies en fin de chaque chapitre sont fondées sur des niveaux de preuve de grade A.

Le livre commence par un chapitre qui résume l'abord des patients présentant des symptômes, des signes ou des anomalies d'analyses clés en lien avec le dysfonctionnement de tel système organique. Ces informations claires et concises sont destinées à aider le médecin à prendre en charge ces dysfonctionnements. De cette façon, ce livre est un manuel exhaustif permettant de guider le diagnostic et le traitement non seulement pour des patients atteints d'une maladie avérée ou non, mais aussi pour ceux pouvant être porteurs d'anomalies non diagnostiquées nécessitant une évaluation initiale.

Chaque nouvelle édition voit participer de nouveaux auteurs, mais nous sommes toujours reconnaissants aux éditeurs et auteurs ayant collaboré aux précédentes éditions. Les éditeurs précédents du *Cecil Medicine* font partie d'un groupe restreint mais remarquable de chefs de file de la médecine américaine : Russell Cecil, Paul Beeson, Walsh McDermott, James Wyngaarden, Lloyd H. Smith, Jr., Fred Plum, J. Claude Bennett et Dennis Ausiello. Tout en saluant la collaboration de nouveaux éditeurs – Wendy Levinson, Donald W. Landry, Anil Rustgi et W. Michael Scheld –, nous souhaitons aussi exprimer notre reconnaissance à Nicholas LaRusso ainsi qu'à d'autres collaborateurs associés aux précédentes éditions : ils ont posé les fondations sur lesquelles

nous nous appuyons. Ceux-ci – William P. Arend, James O. Armitage, David Clemmons, Jeffrey M. Drazen et Robert C. Griggs – participent toujours de manière essentielle à la sélection des auteurs ainsi qu'à la révision et à l'approbation de l'ensemble des manuscrits. Cependant, les éditeurs sont entièrement responsables du contenu du livre, de même que de l'intégration des chapitres au sein du livre.

La tradition du *Cecil Medicine* veut que tous les chapitres soient rédigés par des experts distingués dans chaque domaine. Nous sommes aussi particulièrement reconnaissants à l'égard de Theresa Considine et Silva Sergenian, qui nous ont procuré leur assistance éditoriale depuis New York. Celles-ci et d'autres personnes collaborant avec nous ont fait preuve d'un dévouement et d'une sérénité extraordinaires dans le cadre du travail avec les auteurs et les éditeurs pour faire face au flux incessant de manuscrits, de figures et d'auto-risations. Nous remercions aussi Faten Abera, Reza Akari, Robert C. Brunham, Ivan Ciric, Seema Daulat, Gregory F. Erikson, Kevin Ghassemi, Jason H. Huang, Caron Jacobson, Lisa Kachnic, Bryan T. Kelly, Karen Krok, Heather Lehman, Keiron Leslie, Luis Marcos, Michael Overman, Eric Padron, Bianca Maria Piraccini, Don W. Powell, Katy Ralston, James M. Swain, Tania Thomas, Kirsten Tillisch, Ali Turabi, Mark Whiteford et Y. Joseph Woo, qui ont contribué à divers chapitres. Chez Elsevier, nous devons beaucoup à Dolores Meloni et Linda McKinley, et nous remercions également Cathy Carroll, Taylor Ball, Virginia Wilson, Linda Van Pelt, Suzanne Fannin ainsi que Steve Stave, dont le rôle a été essentiel dans le processus de production et le respect du calendrier, sous la direction de Mary Gatsch. De nombreuses photographies cliniques ont été fournies par Charles D. Forbes et William F. Jackson, auteurs du *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 3<sup>e</sup> édition, publié en 2003 par Elsevier Science Ltd. Nous les remercions pour nous avoir gracieusement autorisés à reproduire leurs photographies dans notre livre. Au cours de notre vie, nous avons rencontré des médecins remarquables et nous souhaitons mentionner le nom de plusieurs d'entre eux pour leur rôle de soutien et le modèle qu'ils représentent : Robert H. Gifford, Lloyd H. Smith, Jr., Frank Gardner et William Castle. Enfin, nous voudrions remercier la famille Goldman – Jill, Jeff, Abigail, Mira, Daniel et Robyn Goldman –, de même que la famille Schafer – Pauline, Eric, Pam, John, Evan et Kate. Ils ont bien compris la nécessité de consacrer beaucoup de temps et de concentration à la coordination d'un ouvrage qui tente de suivre la tradition de nos prédécesseurs et de répondre aux besoins des médecins d'aujourd'hui.

Lee Goldman, MD  
Andrew I. Schafer, MD

# Prise en charge d'un patient atteint de cancer

**Michael C. Perry**

(Chapitre 182, extrait de l'ouvrage *Goldman's Cecil Medicine*, 24<sup>th</sup> edition)

## ● Diagnostic

Peu de diagnostics autres que celui de *cancer* ou de *leucémie* déclenchent autant de réactions émotionnelles; dès que ces mots sont prononcés, le patient passe en général par une tempête de sentiments qui rendent l'entretien difficile. Cependant, lorsque le moment est venu, les deux interlocuteurs doivent parler de la maladie, de ses conséquences et des options thérapeutiques. La présence d'un membre de la famille ou d'un ami proche dans le cabinet médical est utile non seulement pour soutenir le patient, mais aussi afin que les instructions fournies par le médecin soient bien comprises. Il est souvent utile de poser la question : « Avez-vous bien compris la signification de ce diagnostic ? »

Si le médecin n'est pas familier avec les traitements récents, une consultation préalable, par exemple des bases de données de l'Institut national du cancer des États-Unis ou de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC), rendra l'entretien plus utile. Il importe aussi d'adresser le patient dès que possible à un oncologue, qu'il soit chirurgien, radiologue ou interniste. Le généraliste doit éviter d'afficher un éventuel scepticisme thérapeutique, à moins qu'il ne soit très impliqué dans le domaine et soit au courant de tous les traitements actuels et des résultats des plus récents essais cliniques.

L'oncologue consulté peut généralement s'appuyer sur un comité local de cancérologie comprenant des oncologues médicaux, chirurgicaux et radiologues. Habituellement, ceux-ci émettent un pronostic et proposent diverses orientations : appliquer un traitement bien établi, participer à un éventuel essai clinique, rechercher des avis supplémentaires ou renoncer à tout traitement. De nombreux oncologues participent à des essais cliniques et peuvent disposer de médicaments expérimentaux. Le cas échéant, ils devront orienter le patient vers un centre plus spécialisé.

## Démarche diagnostique

Dans la plupart des cas, c'est l'examen physique, un test de laboratoire anormal ou l'imagerie médicale qui révèle la lésion, une biopsie venant confirmer le diagnostic. Il est essentiel que celle-ci soit représentative de la totalité de la tumeur et que des investigations appropriées (par exemple des colorations spéciales, la cytométrie en flux, la cytogénétique, des dosages hormonaux) aient été réalisées avant le début du traitement. Si la malignité ou la classification est douteuse, il faut recourir à des biopsies supplémentaires, et la consultation d'un pathologiste spécialisé peut être indiquée. Il est rarement nécessaire de lancer le traitement avant que les évaluations préalables nécessaires n'aient été effectuées. Pour de nombreux sites tumoraux, comme le côlon (chapitre 18), l'histologie suffit; dans d'autres, comme le poumon (chapitre 16), la distinction entre cancers à petites cellules et non à petites cellules est essentielle pour le choix du traitement. Pour le cancer du sein (chapitre 23), le médecin concerné s'intéresse non seulement à l'histologie, mais aussi au stade de la tumeur, à la présence ou l'absence de récepteurs d'estrogène et de progestérone ainsi qu'à la surexpression éventuelle de ERBB2 (HER2/neu).

## Stadification et mise au point

Une fois le diagnostic établi, il faut évaluer le stade de la tumeur. Le système de stadification de l'American Joint Committee on Cancer est considéré comme la référence aux États-Unis (en Europe, l'EORTC émet également des recommandations pour certains types de tumeur [NdT]). La classification dite TNM tient compte du volume de la tumeur primitive, de la présence de ganglions (*nodes*, ou nœuds) et de métastases. La démarche dépend du type de cancer, mais elle comprend en général des radiographies, par exemple thoraciques, une tomodynamométrie (TDM), une IRM (imagerie par résonance magnétique), une scintigraphie et, de plus en plus souvent, une tomographie par émission de positons (TEP). Ces examens sont généralement complétés par des analyses de routine, comme un hémogramme, un

profil biochimique et le dosage de marqueurs tumoraux; dans certains cas, un examen de moelle osseuse ou une biopsie est nécessaire.

La suite de la mise au point comprendra alors la détection des métastases et le repérage d'une lésion qui pourra servir au suivi des effets du traitement. Ainsi, pour la plupart des tumeurs solides, une TDM et peut-être une scintigraphie osseuse pourront atteindre ces deux objectifs.

La TDM, ou l'IRM, cérébrale sera réservée aux cas pouvant se compliquer de métastases dans le système nerveux central (par exemple le cancer du poumon à petites cellules). La TEP peut compléter la TDM en montrant qu'une lésion est susceptible d'être maligne et en écartant ce diagnostic dans d'autres sites. Ces examens sont rarement nécessaires lorsqu'il est établi que le stade de la maladie est avancé.

## Traitement

### Plan thérapeutique

Pour les cancers qui se prêtent à une intervention chirurgicale, la résection est habituellement la meilleure option, si le patient paraît capable de supporter l'anesthésie et si par ailleurs une maladie concomitante ou comorbide ne complique pas la situation. À ce propos, une concertation entre interniste, oncologue, chirurgien et anesthésiste s'avère souvent très utile. Le score de performance (tableau 1-1) est un reflet fiable de l'état fonctionnel du patient. Si l'espérance de vie est limitée ou si la chirurgie est contre-indiquée, l'irradiation est généralement considérée comme le deuxième meilleur traitement « local », la chimiothérapie étant réservée aux patients dont la maladie est étendue ou métastatique. L'efficacité croissante de la chimiothérapie a entraîné son incorporation plus précoce dans les soins, souvent dans le cadre d'une résection limitée pour épargner l'organe touché. Idéalement, la programmation thérapeutique avec le patient devrait être multidisciplinaire; elle tiendra compte du diagnostic, du pronostic, des objectifs, des solutions de rechange, des effets secondaires et de l'évaluation des risques et avantages.

### Chirurgie

L'intervention peut servir à prélever une biopsie dans la lésion suspecte, à réséquer la tumeur primitive, à contourner un obstacle ou à soulager de manière palliative. Afin d'éviter une seconde anesthésie, il faut prévoir, avant l'opération, l'éventuelle mise en place d'un cathéter veineux.

La chirurgie reste la méthode la plus commune pour traiter les cancers localisés, comme les cancers du sein (chapitre 23), du côlon (chapitre 18) ou du poumon (chapitre 16), mais elle peut être empêchée par la localisation ou l'extension de la tumeur et des métastases à distance. Même si une tumeur ne peut pas être réséquée, une biopsie permet de confirmer le diagnostic. Parfois, dans un but palliatif, le chirurgien établira un contournement d'une lésion obstructive.

La chirurgie peut également contribuer à la stadification de la maladie. Pour le cancer ovarien (chapitre 24), l'objectif est l'élimination de la plus grande quantité de tissu tumoral afin d'amplifier l'efficacité de la chimiothérapie.

Dans de rares circonstances, lorsque la tumeur primitive est sous contrôle, l'enlèvement d'une métastase unique (métastasectomie) peut assurer une survie à long terme; un exemple est la résection d'une métastase hépatique unique trouvée au cours de la colectomie pour cancer colorectal. Diverses techniques chirurgicales, comme l'ablation par radiofréquence ou la cryoablation, peuvent servir au traitement des métastases hépatiques chez des patients soigneusement sélectionnés. Pour ces cas, une chimiothérapie adjuvante est souvent administrée après l'intervention pour éliminer les métastases microscopiques.

En cas de défiguration, une reconstruction est essentielle pour assurer à long terme un bon fonctionnement des organes, mais aussi pour éviter les perturbations psychologiques. Citons par exemple la reconstruction mammaire après mastectomie (chapitre 23) et la chirurgie plastique servant à corriger les déformations après résection d'une tumeur de la tête ou du cou (chapitre 15).

**Tableau 1-1 Échelles de performance de Karnofsky et Zubrod**

Valeur	Échelle de Karnofsky Niveau de la capacité fonctionnelle
100	Normal, aucune plainte, aucun signe de maladie
90	Capable de mener une activité normale, signes ou symptômes mineurs de maladie
80	Activité normale avec effort, certains signes ou symptômes de la maladie
70	Peut se soigner, incapable de mener une activité normale ou d'effectuer un travail actif
60	Requiert une assistance occasionnelle, mais est capable d'assurer la plupart des besoins
50	Requiert une aide considérable et des soins médicaux fréquents
40	Handicapé, nécessite une assistance et des soins spéciaux
30	Fortement handicapé, l'hospitalisation est indiquée bien que la mort ne soit pas imminente
20	Très malade, hospitalisation nécessaire, nécessité d'un traitement de soutien actif
10	Moribond, mort imminente
0	Décès
Niveau de performance	Échelle de Zubrod (Eastern Cooperative Oncology Group) Définition
0	Asymptomatique
1	Symptomatique; totalement ambulatoire
2	Symptomatique; au lit < 50 % de la journée
3	Symptomatique; au lit > 50 % de la journée
4	Alité

## Radiothérapie

La téléthérapie recourt à un accélérateur linéaire qui émet un rayonnement ionisant de haute énergie. La curiethérapie consiste en l'insertion d'implants radioactifs sous forme de granules, de filaments ou de plaques, mais aussi en l'administration intraveineuse de radio-isotopes. Le rayon interagit avec l'oxygène moléculaire, produisant du superoxyde, du peroxyde d'hydrogène ou des radicaux hydroxyles qui endommagent l'ADN et entraînent ainsi la mort cellulaire. Comme la chimiothérapie, la radiothérapie est plus efficace contre les cellules à division rapide.

Les effets de la chirurgie et la radiothérapie étant locaux, l'efficacité de ces traitements peut être limitée par une extension possible et inapparente de la maladie, par la situation de la tumeur à proximité de structures normales qui doivent être préservées et par la présence de métastases à distance. Les tissus et organes sains diffèrent dans leur tolérance aux rayonnements, ce qui empêche alors l'utilisation de doses qui pourraient éradiquer tout cancer. L'hypoxie tumorale peut également limiter les résultats de la radiothérapie ; les tumeurs volumineuses sont souvent relativement radiorésistantes, alors que celles qui sont bien oxygénées peuvent être traitées efficacement par des doses inférieures.

Dans le cadre d'une thérapie multimodale, d'un traitement adjuvant ou de soins palliatifs, la radiothérapie peut servir de traitement de première intention. Utilisée seule, la radiothérapie peut être curative à un stade précoce de néoplasies telles que le cancer du larynx (chapitre 15), le cancer du col utérin (chapitre 24) et le cancer de la prostate (chapitre 26). La chirurgie mammaire conservatrice (chapitre 23) nécessite le recours à l'irradiation pour traiter le tissu mammaire restant. Des techniques d'irradiation partielle comme la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle ou le cathéter à ballonnet ont récemment été développées et utilisées chez des patients sélectionnés atteints d'un cancer du sein bien situé et de taille appropriée. Pour un cancer de la prostate localisé (chapitre 26), l'implantation de grains radioactifs d'or ou de palladium offre une alternative à la chirurgie ou la radiothérapie externe, à nouveau chez des patients soigneusement sélectionnés.

Il est important de noter que la combinaison de la chimiothérapie et de la radiothérapie peut avoir des effets toxiques synergiques, comme une œsophagite en cas de traitement d'un cancer pulmonaire (chapitre 16) ou une mucite dans le traitement de la tête et du cou (chapitre 15).

De nouvelles techniques, comme la radiothérapie avec modulation d'intensité, permettent d'adapter plus exactement la dose à la cible, réduisant ainsi les dommages aux tissus sains environnants. La radiothérapie stéréotaxique ou couteau gamma sert au traitement de tumeurs cérébrales primitives ou métastatiques (chapitre 14) mesurant jusqu'à 3 cm ; son extrême précision minimise les dommages au reste du cerveau. Actuellement, la protonthérapie est d'application limitée et n'est utilisée que pour certains mélanomes de l'uvéa, des tumeurs de la base du crâne et quelques rares néoplasies pédiatriques.

Lorsque l'objectif n'est plus la guérison, une irradiation palliative à dose faible ou modérée est appliquée pour soulager les symptômes. Par exemple, la radiothérapie peut réduire le volume de métastases cérébrales (chapitre 14), soulager la douleur de

lésions osseuses (chapitre 27), lever certaines obstructions et parfois arrêter une hémoptysie causée par un cancer pulmonaire (chapitre 16) ou le saignement d'un cancer gynécologique (chapitre 24). Des radio-isotopes ostéotropes, tels que le samarium et le strontium, peuvent atténuer la douleur liée aux métastases osseuses d'un cancer prostatique (chapitre 26) ou mammaire (chapitre 23).

## Thérapies systémiques

### Chimiothérapie

La pharmacogénomique est l'étude des différences génétiques entre individus dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un médicament ainsi que dans ses effets bénéfiques ou toxiques. Elle acquiert une importance croissante dans le traitement du cancer car les polymorphismes génétiques des enzymes métabolisant les médicaments sont souvent responsables de variations de l'efficacité et de la toxicité de nombreux agents chimiothérapeutiques. À ce jour, on sait que les suites d'une chimiothérapie aux thiopurines, au 5-fluorouracile, à l'irinotécan et aux agents à base de platine peuvent dépendre de polymorphismes génétiques. Chez des patients qui sont hétérozygotes ou homozygotes pour un déficit en une enzyme métabolisant le médicament, la toxicité peut être considérablement amplifiée.

Les tests actuellement disponibles ne sont pas capables d'évaluer de façon fiable la probabilité de réponse au traitement ; aussi, le traitement est largement empirique et fondé sur des facteurs prédictifs propres à la tumeur. À l'avenir, les puces d'expression génique en cours de développement pourront probablement prédire de manière fidèle les réponses au traitement. Les profils géniques sont de plus en plus utilisés pour déterminer la nécessité d'une thérapie, par exemple un agent adjuvant en cas de cancer mammaire ou pulmonaire.

**Évaluer les effets du traitement.** L'évaluation de la réponse au traitement dépend en grande partie de la taille de la tumeur, déterminée par mesure directe ou imagerie diagnostique. La réponse peut être soit complète avec disparition totale de la tumeur et correction des altérations associées, soit partielle, définie comme une réduction de taille de la tumeur dépassant 50 %. Si cette diminution est supérieure à 25 % mais inférieure à 50 %, la maladie sera dite stable ; si la tumeur continue à croître ou si de nouvelles tumeurs apparaissent, elle sera qualifiée de progressive. Les leucémies peuvent être suivies par des ponctions de moelle osseuse. Le myélome multiple est généralement évalué par dosage des protéines monoclonales, l'hémogramme et la proportion de plasmocytes malins dans la moelle, ainsi que par des radiographies des lésions osseuses.

Actuellement, la chimiothérapie est appliquée selon diverses modalités : soit avec ou sans chirurgie et radiothérapie, soit avant, pendant ou après ces traitements (tableau 1-2). De nombreuses données expérimentales indiquent que les cancers sont plus sensibles à la chimiothérapie au cours des premiers stades de croissance, en raison de la prolifération rapide et de la durée plus courte du cycle cellulaire. Ainsi, une tumeur à développement accéléré est plus facilement maîtrisée par une dose donnée de médicament qu'un néoplasme de plus grande taille mais quiescent.

**Tableau 1-2 Exemples d'applications de chimiothérapie**

Adjuvant	Néoadjuvant	Traitement épargnant l'organe	Chimiothérapie combinée
Cancer du sein stades I et II	Cancer du sein stade III	Cancer anal	Tumeurs solides métastatiques*
Cancer colorectal stade III		Cancer du larynx	Cancers hématologiques
Mélanome stade III		Cancer œsophagien	
Cancer du poumon stade I-III			

\* Habituellement traitements palliatifs.

**Chimiothérapie néoadjuvante.** Un *traitement néoadjuvant*, également appelé *chimiothérapie primaire* ou *d'induction*, est administré avant la chirurgie ou la radiothérapie pour diminuer la taille des cancers localement avancés, ce qui permet une résection chirurgicale plus efficace et l'éradication de métastases indétectables. Il offre également l'occasion d'évaluer l'efficacité du traitement par analyse histologique du tissu réséqué. Cette stratégie est plus souvent appliquée en cas de cancer du sein localement avancé (chapitre 23), bien que d'autres tumeurs primitives puissent être visées. Les inconvénients comprennent le caractère incomplet de la stadification pathologique de départ et un délai possible et regrettable de la résection si la chimiothérapie s'avère inefficace.

La *thérapie épargnant l'organe* est l'utilisation de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou des deux pour sauver un organe qui aurait été enlevé chirurgicalement si la guérison était l'objectif. Cette combinaison est souvent efficace chez les patients atteints de cancer du larynx (chapitre 15), de l'œsophage (chapitre 17), de la vessie (chapitre 22) et de l'anus (chapitre 18).

**Chimiothérapie adjuvante.** La chimiothérapie adjuvante s'adresse aux patients dont la tumeur primitive et les extensions cancéreuses (par exemple les ganglions lymphatiques régionaux) ont été traitées définitivement par résection ou radiothérapie, mais chez qui le risque de récidive reste élevé en raison de l'implication de ganglions lymphatiques ou de certaines caractéristiques morphologiques ou biologiques du néoplasme. Des exemples communs sont notamment les cancers du sein (chapitre 23) et du côlon (chapitre 18). Dans cette situation, les objectifs typiques de la chimiothérapie clinique, comme la fonte tumorale mesurable sur radiographies sériées, ne sont pas disponibles, mais c'est plutôt la survie sans rechute et la survie globale qui sont les principaux critères d'efficacité du traitement. Pour un patient individuel recevant un traitement adjuvant, il n'existe aucun moyen de déterminer si une telle thérapie est utile ou nécessaire; aussi, les décisions sont généralement fondées sur des données probatoires provenant d'essais cliniques.

Le traitement adjuvant a été appliqué dans une grande diversité de tumeurs, avec un succès variable. Dans le cas du cancer du sein (chapitre 23) et du cancer du côlon (chapitre 18), le nombre de vies sauvées par l'utilisation du traitement adjuvant est

significatif en raison du nombre important de patients touchés, en dépit des différences modestes en termes absolus entre les patients traités et témoins des schémas thérapeutiques actuels. Le cancer du poumon résécable (chapitre 16) a été récemment ajouté à cette liste.

**Chimiothérapie palliative.** La chimiothérapie guérit rarement les cancers qui persistent après la chirurgie ou l'irradiation ou qui récidivent après un tel traitement. Le cancer du pancréas (chapitre 19) est peut-être l'exemple typique de cette évolution, parce que peu de patients sont éligibles pour une résection, et la plupart ont un cancer récidivant après l'opération. Il faut envisager un traitement palliatif pour la plupart des patients adultes atteints d'une maladie récurrente ou métastatique qui ne laisse aucune chance réelle de guérison; cette aide se justifie entièrement car elle peut prolonger une vie utile et soulager les symptômes liés à la tumeur.

**Chimiothérapie combinée.** Pratiquement tous les protocoles de chimiothérapie curative développés pour les hémopathies malignes ou des tumeurs solides comprennent plusieurs agents. La chimiothérapie combinée est en général également supérieure à l'utilisation d'un agent unique en cas de traitement adjuvant et néoadjuvant. L'amélioration des résultats obtenus par la chimiothérapie combinée peut s'expliquer comme suit. Même en cas de tumeurs cliniquement sensibles à un agent donné, certaines cellules peuvent déjà être résistantes au moment du diagnostic. Les tumeurs qui sont d'abord sensibles à la chimiothérapie acquièrent rapidement une résistance à un agent unique, soit comme le résultat de la sélection d'un clone préexistant de cellules tumorales résistantes, soit en raison d'une augmentation du taux de mutation conduisant à la résistance aux médicaments. La chimiothérapie combinée contrecarre théoriquement les deux processus en assurant une protection plus large contre les clones d'emblée résistants et en prévenant ou en ralentissant le développement de clones résistants.

La chimiothérapie combinée doit respecter un ensemble de principes. Tous les médicaments doivent être actifs contre la tumeur; il faut aussi que la posologie et le calendrier d'administration offrent une efficacité optimale. Par ailleurs, il importe que leur mécanisme d'action et leur profil de toxicité diffèrent. Les médicaments doivent pouvoir être donnés à intervalles qui rendent la durée du traitement la plus courte possible.

### Thérapie hormonale

La thérapie hormonale ou endocrinienne antitumorale (tableau 1-3), la plus ancienne forme de traitement systémique, se limite essentiellement aux cancers mammaires (chapitre 23) et prostatiques (chapitre 26). On pense que de nombreux cancers du sein survenant avant la ménopause sont sous influence estrogénique. Chez les patientes correctement sélectionnées (la tumeur contient des récepteurs des estrogènes et/ou de la progestérone et a métastasé surtout dans les ganglions lymphatiques, la peau ou les os), la privation hormonale (ablation) permet d'obtenir de longues rémissions. L'activité hormonale peut être supprimée par résection chirurgicale des ovaires, radiothérapie ablatrice ou administration d'un antagoniste de la gonadolibérine. Le tamoxifène, un anti-estrogène, est efficace contre le cancer mammaire et peut diminuer l'incidence de cancer dans le sein controlatéral chez les femmes préménopausées

Tableau 1-3 Thérapie hormonale

Corticoïdes
Prednisone
Dexaméthasone (Décadron®)
Androgènes
Fluoxymestérone (Halotestin®)
Estrogènes
Diéthylstilbestrol (DES)
Antiandrogènes
Bicalutamide (Casodex®)
Flutamide (Eulexin®)
Nilutamide (Nilandron®)
Anti-estrogènes
Tamoxifène (Nolvadex®)
Torémifène (Fareston®)
Progestatifs
Acétate de mégestrol (Megace®)
Analogues de la gonadolibérine
Leuprolide (Lupron®)
Goséréline (Zoladex®)
Dégarelix
Inhibiteurs de l'aromatase
Anastrozole (Arimidex®)
Exémestane (Aromasin®)
Létrozole (Femara®)
Antagoniste du récepteur des estrogènes
Fulvestrant (Faslodex®)

et postménopausées. Il exerce également une activité de type estrogénique responsable d'une augmentation de l'incidence de cancers de l'endomètre. Assez paradoxalement, les femmes ménopausées candidates à la thérapie hormonale peuvent aussi répondre au tamoxifène.

**Inhibiteurs de l'aromatase.** Les patients qui ont bénéficié d'une rémission objective prolongée ou d'une stabilité de leur maladie grâce à une hormonothérapie peuvent être candidats à un traitement hormonal de deuxième, troisième ou quatrième ligne. Toutefois, ces réponses tendent à se raréfier et à se raccourcir, de nombreux patients devant finalement être soumis à une chimiothérapie. Récemment, il s'est avéré que des inhibiteurs de l'aromatase (par exemple l'anastrozole, le létrozole, l'exémestane), qui diminuent la conversion de métabolites en estrogènes dans la graisse et les muscles, étaient plus efficaces que le tamoxifène comme traitement de première ligne en cas de métastases ou d'utilisation d'un adjuvant. Cependant, le schéma thérapeutique optimal pour le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant est encore à l'étude (chapitre 23).

Le cancer de la prostate (chapitre 26) dépend des androgènes, et la privation androgénique par la castration ou par les anti-androgènes peut aboutir à des rémissions. Actuellement, l'estrogénothérapie est rarement utilisée en raison de ses effets secondaires cardiovasculaires et de la disponibilité d'autres traitements plus efficaces. Une fois que le cancer de la prostate a perdu sa dépendance aux androgènes, un traitement hormonal de seconde ligne produit rarement des résultats bénéfiques.

**Corticoïdes.** Les corticoïdes, généralement la prednisone ou la dexaméthasone, sont largement utilisés en oncologie, particulièrement dans le traitement des cancers hématologiques. Dans la maladie de Hodgkin (chapitre 11), les lymphomes non hodgkiniens (chapitre 10) et le myélome multiple (chapitre 12), les corticoïdes ont une activité antitumorale. Dans les tumeurs solides, ils sont utilisés comme antiémétiques et, plus rarement, pour le

traitement de l'hypercalcémie du cancer (chapitre 5). Ils le sont aussi pour le soulagement symptomatique de l'œdème cérébral en cas de métastases du système nerveux central (chapitre 14) ou comme adjuvants à la radiothérapie en cas de métastases dans la moelle épinière. L'acétate de mégestrol (Megace®) est souvent utilisé pour soulager l'anorexie, qui est courante chez les patients atteints de cancer.

### Immunothérapie

Deux cancers caractérisés par un comportement clinique souvent imprévisible, le mélanome (chapitre 29) et le carcinome rénal (chapitre 22), sont traités par l'interféron- $\alpha$ , l'interleukine-2, ou les deux (tableau 1-4). Les effets remarquables sont rares, et l'immunothérapie n'est qu'une composante mineure du traitement du cancer.

### Thérapies moléculaires ciblées

Ce type de médicament (tableau 1-5) est dirigé contre une molécule déterminée, par exemple une protéine tyrosine kinase ou un antigène spécifique d'une cellule tumorale. Les premiers inhibiteurs de tyrosine kinase ont été l'imatinib et l'erlotinib. La meilleure illustration de la réussite de cette thérapie est la réponse spectaculaire de la leucémie myéloïde chronique (chapitre 9) à l'imatinib (Gleevec®). L'imatinib est également actif contre des tumeurs des cellules stromales gastro-intestinales.

Tableau 1-4 Immunothérapie

Interféron- $\alpha$ (Intron A®, Roféron®)
Interleukine-2 (Proleukin®)

Tableau 1-5 Thérapies moléculaires ciblées et anticorps monoclonaux

Thérapies moléculaires ciblées
Imatinib (Gleevec®)
Dasatinib (Sprycel®)
Nilotinib (Tasigna®)
Erlotinib (Tarceva®) – RFCE TKI
Agents antiangiogéniques
Bevacizumab (Avastin®) – inhibiteur du récepteur du FCEV
Thalidomide (Thalomid®)
Lénalidomide (Revlimid®)
Inhibiteur de multiples kinases
Sorafenib (Nexavar®)
Sunitinib (Sutent®)
Temosirolimus (Torisel®)
Everolimus (Affinitor®)
Pazopanib (Votrient®)
Lapatinib (Tykerb®)
Bortezomib (Velcade®) – inhibiteur de protéasome
Anticorps monoclonaux
Trastuzumab (Herceptin®)
Rituximab (Rituxan®)
Gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg®)
Alemtuzumab (Campath®)
Cetuximab, C-225 (Erbix®)
Tositumomab iode-131 (Bexxar®)
Panitumumab (Vectibex®)
Ofatumumab (Arzerra®)
Ibritumomab tiuxétan Y 90 (Zevalin®)

FCEV = facteur de croissance de l'endothélium vasculaire; ITK = inhibiteur de tyrosine kinase; RFCE = récepteur du facteur de croissance épidermique.

L'erlotinib, dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (RFCE), exerce des effets antitumoraux chez des patients dont le cancer pulmonaire non à petites cellules (chapitre 16) a un RFCE muté. Actuellement, on essaie d'identifier les types spécifiques de mutations afin que les patients puissent être sélectionnés de manière prospective en vue de la thérapie, comme on le fait en détectant les récepteurs des estrogènes afin de sélectionner les patientes dont le cancer mammaire est susceptible de répondre à un traitement hormonal.

Le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV) stimule la formation de nouveaux vaisseaux sanguins indispensables à la croissance tumorale. Des agents dirigés contre le récepteur du FCEV, comme l'anticorps monoclonal bevacizumab, empêchent le FCEV de transmettre son signal dans les cellules endothéliales, prévenant ainsi leur division. Le bevacizumab est actif contre les cancers métastatiques du côlon, du poumon (non à petites cellules) et du sein. Le thalidomide inhibe l'angiogenèse par un mécanisme inconnu et est utilisé contre le myélome multiple (chapitre 12).

Le bortezomib (Velcade®), un médicament unique, est un inhibiteur réversible de la voie des protéasomes qui régulent normalement la concentration intracellulaire de protéines spécifiques, assurant ainsi l'homéostasie cellulaire. Il s'est avéré efficace dans le traitement du myélome multiple réfractaire (chapitre 12) et des lymphomes non hodgkiniens (chapitre 10).

Le développement d'anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes présents sur les cellules cancéreuses représente une modalité thérapeutique supplémentaire, souvent complémentaire à la chimiothérapie conventionnelle. Ce sont notamment l'alemtuzumab, le cétuximab, le rituximab et le trastuzumab. On a montré récemment que ce dernier allongeait de manière significative la survie des patientes dont la tumeur était porteuse de l'antigène HER2/neu et qui étaient soumises à un traitement adjuvant du cancer mammaire à un stade précoce (chapitre 23). Ces anticorps monoclonaux peuvent être utilisés seuls ou, dans certains cas, associés à une molécule radioactive capable de détruire les cellules tumorales. L'efficacité des radio-immunoconjugués a été observée surtout dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens (chapitre 10) et de la leucémie lymphoïde chronique (chapitre 9). Malheureusement, la *dérive antigénique*, c'est-à-dire des changements dans la composition antigénique des cellules néoplasiques, annule progressivement les effets bénéfiques des anticorps monoclonaux.

### Agents individuels

Dans le [tableau 1-6](#), qui reprend la liste des agents chimiothérapeutiques les plus utilisés, le lecteur trouvera les réponses aux questions principales soulevées par l'usage de chacun d'eux. En tout cas, avant le début du traitement, il faut obtenir du producteur les données les plus récentes.

En raison du double risque de réactions d'hypersensibilité et d'extravasation veineuse, la chimiothérapie doit être administrée par du personnel spécialement formé. Aucune posologie n'est proposée, car ces agents sont souvent utilisés en combinaison et, dans de nombreux cas, les doses doivent être réduites. Elles doivent aussi être adaptées à la fonction de l'organe concerné. Une chimiothérapie pendant la grossesse est particulièrement délicate et requiert un niveau très élevé d'expertise.

Sauf mention contraire, toutes les chimiothérapies peuvent causer des nausées et des vomissements, une atrophie de la moelle

osseuse, une alopécie, une mucosite et/ou de la diarrhée. La plupart des agents sont également tératogènes, mutagènes et cancérogènes, de sorte que les mentions de ces toxicités ne sont pas répétées pour chaque agent dans le [tableau 1-6](#). Celui-ci, par ailleurs, signale les médicaments servant couramment à la neutralisation des effets nocifs propres à tel ou tel agent.

### Transplantation de moelle osseuse ou de cellules souches

Dans la plupart des chimiothérapies, la toxicité principale qui limite la dose est la myélosuppression. C'est pourquoi, avant que la chimiothérapie n'endommage la moelle, on récolte des cellules souches pluripotentes à partir de la moelle osseuse, du sang périphérique ou, moins souvent, du sang de cordon ; celles-ci sont alors réinjectées au patient après le traitement. Cette technique est particulièrement efficace en cas de leucémie aiguë (chapitre 8), de récurrence de lymphome (chapitre 10) et de tumeur des cellules germinales (chapitre 25). Son efficacité est limitée plus par une éradication insuffisante des cellules cancéreuses que par la prise de la greffe. Celle-ci peut être syngénique (à partir d'un jumeau identique), autologue (du patient lui-même) ou allogénique (donneur apparié, comme un frère ou un parent, ou donneur compatible non apparenté). Les greffes hématopoïétiques non ablatives, qui n'abolissent pas complètement la myélopoïèse, sont moins toxiques et permettent le traitement de patients âgés ou médicalement faibles.

### Circonstances particulières : grossesse et gériatrie

#### Grossesse

Un cancer survenant pendant une grossesse n'est pas rare, les plus fréquents étant les tumeurs du sein, du col de l'utérus, de l'ovaire, de la thyroïde, le mélanome et les hémopathies malignes. Sur le plan émotionnel, un diagnostic aussi menaçant, survenant au milieu de l'attente réjouie d'une prochaine naissance, est évidemment bouleversant. La prise de décision clinique, qui est compliquée par des questions religieuses, culturelles, morales et éthiques, requiert beaucoup de compétence. Une intervention chirurgicale, si elle s'avère possible sans trop grand risque, peut être la meilleure solution, même si elle n'est qu'une mesure temporaire. La radiothérapie comporte le risque très réel de l'exposition fœtale aux rayonnements, et la stadification est presque toujours imparfaite et limitée aux examens échographiques. Lorsqu'une chimiothérapie est nécessaire, il faut tenir compte de la physiologie fœtale et des changements dans le métabolisme maternel. Par exemple, la grossesse modifie fortement la pharmacocinétique en raison des variations dans la fonction rénale, ainsi que le volume plasmatique, les taux de protéines plasmatiques, le métabolisme hépatique, l'absorption gastro-intestinale et les échanges placentaires, sans oublier la pharmacocinétique fœtale et l'excrétion placentaire. La plupart des médicaments couramment utilisés en chimiothérapie sont classés par la Food and Drug Administration dans la catégorie D (risque pour le fœtus, mais le bénéfice pour la mère peut justifier ce traitement) ou dans la catégorie X (des études chez l'homme et l'animal ont montré des malformations fœtales ou des observations humaines ont démontré les risques encourus par le fœtus). En cas de situation potentiellement mortelle, si l'état de la mère le permet, il est conseillé, après un entretien approfondi avec les parents, de reporter la chimiothérapie du premier et, peut-être, du deuxième trimestres au troisième trimestre.

Tableau 1-6 Agents chimiothérapeutiques

Agent	Classe	Action	Élimination	Effets secondaires uniques	Interactions avec d'autres agents	Indications
<b>Agents alkylants</b>						
Bendamustine (Tréanda®)	Agent alkylant	Activité alkylante et inhibition de la synthèse des purines	Transformation dans le foie	Aucun	Synergie avec le rituximab	LLC, myélome, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens
Carboplatine (Paraplatine®)	Complexe de coordination du platine	Forme des liaisons entre les brins d'ADN, comme le font des agents alkylants bifonctionnels; non spécifique sur le cycle cellulaire	Rénale	Néphrotoxicité, ototoxicité, neuropathie, hypomagnésémie, réactions d'hypersensibilité, hépatotoxicité	Éviter d'autres agents néphrotoxiques ou ototoxiques	Cancer de l'ovaire, du testicule, du poumon, de la tête et du cou, du sein
Chlorambucil (Leukéran®)	Agent alkylant bifonctionnel	Forme des liaisons entre les brins d'ADN, avec en conséquence l'inactivation de l'ADN; non spécifique sur le cycle cellulaire	Transformation hépatique, élimination rénale	Hépatotoxicité, toxicité pulmonaire	Aucune	LLC, macroglobulinémie de Waldenström, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, troubles myéloprolifératifs, cancer de l'ovaire
Cisplatine (Platinol®)	Complexe de coordination du platine	Forme des liaisons entre les brins d'ADN, comme le font des agents alkylants bifonctionnels; non spécifique sur le cycle cellulaire	Rénale	Néphrotoxicité, ototoxicité, neuropathie, hypomagnésémie, réactions d'hypersensibilité, anémie hémolytique, SIADH	Éviter d'autres agents néphrotoxiques ou ototoxiques	Cancer du testicule, autres tumeurs des cellules germinales, cancer de l'ovaire, de la vessie, de la prostate, du poumon, du col, de l'endomètre, de l'estomac, du sein, des surrénales, de la tête et du cou, sarcomes
Cyclophosphamide (Cytoxan®, Neosar®)	Agent alkylant de type moutarde azotée	L'interconnexion des brins d'ADN et d'ARN inhibe la synthèse protéique; non spécifique sur le cycle cellulaire	Transformation hépatique, élimination rénale	Cystite hémorragique, SIADH	Le phénobarbital augmente le métabolisme et la leucopénie; le cyclophosphamide potentialise les effets de la succinylcholine et peut augmenter l'activité des anticoagulants oraux	Cancer du sein, de l'ovaire, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, leucémies, neuroblastome, rétinoblastome, autres sarcomes, cancer de la vessie, du poumon, du col, de l'endomètre, de la prostate, ostéosarcome, tumeur de Wilms
Dacarbazine (DTIC-Dome®)	Agent alkylant non classique	Inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN par la formation d'ions carbonium; non spécifique sur le cycle cellulaire	Transformation hépatique, élimination rénale	Injection douloureuse, syndrome grippal, maladie veino-occlusive hépatique, photosensibilité	Héparine, lidocaïne, hydrocortisone, phénytoïne, phénobarbital, interleukine-2	Mélanome, maladie de Hodgkin, sarcomes

(Suite)

Tableau 1-6 Suite

Agent	Classe	Action	Élimination	Effets secondaires uniques	Interactions avec d'autres agents	Indications
Ifosfamide (Ifex®)	Agent alkylant de type moutarde azotée	Les métabolites alkylés interagissent avec l'ADN; non spécifique sur le cycle cellulaire	Transformation hépatique, élimination rénale	Cystite hémorragique, néphrotoxicité, toxique pour le SNC	Aucune	Tumeurs des cellules germinales, sarcomes, lymphomes non hodgkiniens, cancer du col, sarcome d'Ewing, cancer du poumon
Méchloréthamine, moutarde azotée (Mustargen®)	Agent alkylant bifonctionnel	L'interconnexion des brins d'ADN et d'ARN inhibe la synthèse protéique; non spécifique sur le cycle cellulaire	Rapidement désactivée dans les liquides corporels et les tissus	Extravasation	Aucune	Maladie de Hodgkin, traitement intracavitaire des épanchements; application locale pour le mycosis fongoïde
Melphalan (Alkeran®)	Agent alkylant de type moutarde azotée	Interconnexions de l'ADN à l'intérieur des brins, entre eux ou avec des protéines; non spécifique sur le cycle cellulaire	Désactivé dans les liquides corporels et les tissus, élimination rénale 50 %	Toxicité pulmonaire	La cimétidine diminue la biodisponibilité orale; la ciclosporine amplifie le risque de toxicité rénale	Myélome multiple, cancer du sein, cancer de l'ovaire, rhabdomyosarcome, ablation médullaire pour transplantation de cellules souches
Mitomycine (Mutamycine®)	Antibiotique antitumoral	Agit comme un agent alkylant bifonctionnel, inhibant la synthèse d'ADN; non spécifique sur le cycle cellulaire, mais elle est plus active sur les phases G et S	Transformation hépatique, élimination rénale	Myélosuppression cumulative, extravasation, toxicité rénale, toxicité pulmonaire, toxicité cardiaque, syndrome hémolytique et urémique	Un traitement préalable avec un vinca-alcaloïde peut prédisposer à une toxicité pulmonaire; en association avec la doxorubicine, elle peut amplifier la cardiotoxicité	Cancer gastrique, pancréatique, anal, pulmonaire, de la tête et du cou, du col de l'utérus
Oxaliplatine (Eloxatine®)	Complexe de coordination du platine	Interconnecte les brins d'ADN, comme le font les agents alkylants bifonctionnels; non spécifique sur le cycle cellulaire	Rénale	Néphrotoxicité, neurotoxicité (aggravée par le froid), réactions allergiques	Il faut éviter les autres agents néphrotoxiques, incompatible avec le 5-fluorouracile	Cancer colorectal
Procarbazine (Matulane®)	Agent alkylant non classique et inhibiteur de la MAO	Inconnue; le métabolisme produit des radicaux libres très actifs qui peuvent alkyliser et méthyler l'ADN; spécifique de la phase S du cycle cellulaire	Rénale à 70 % après transformation hépatique	Effets secondaires de type disulfiram (Antabuse®) lors d'ingestion alcool; les patients doivent éviter les aliments contenant de la tyramine en raison de l'effet inhibiteur de l'agent sur la MAO; neurotoxicité centrale et périphérique, hépatotoxicité, toxicité pulmonaire	> 100, notamment : alcool, antihistaminiques, anticoagulants, antiépileptiques, hypoglycémiantes, certains antihypertenseurs, préparations contenant de la caféine, narcotiques, méthylidopa, metrizamide, sympathomimétiques, tyramine ou des aliments contenant d'autres amines inductrices d'hypertension	Maladie de Hodgkin, tumeurs cérébrales

Agent	Classe	Action	Élimination	Effets secondaires uniques	Interactions avec d'autres agents	Indications
Streptozocine (Zanosar®)	Nitrosourée	Inhibe la synthèse de l'ADN	Rénale	Cumulatifs, toxicité rénale dépendant de la dose, hépatotoxicité, intolérance au glucose	Aucune	Tumeurs des îlots pancréatiques, tumeurs carcinoïdes
Témozolomide (Témodar®)	Agent alkylant non classique	Inhibe la synthèse d'ADN et d'ARN par la formation d'ions carbonium; non spécifique sur le cycle cellulaire	Transformation hépatique, excrétion rénale	Photosensibilité	Aucune	Mélanome, tumeurs cérébrales
<b>Agents inducteurs de différenciation</b>						
Acide all- <i>trans</i> -rétinoïque (ATRA)	Rétinoïdes	Induit la différenciation et/ou inhibe la clonogénicité	Conjugaison à l'acide glucuronique suivie d'excrétion biliaire et de circulation entérohépatique	Toxicité mucocutanée, toxicité oculaire, toxicité musculosquelettique, toxicité neurologique, hépatotoxicité, toxicité lipidique	Aucune	Leucémie progranulocytaire aiguë
Trioxyde d'arsenic (Trisenox®)	Produit naturel	Induit la différenciation des cellules de leucémie progranulocytaire aiguë	Métabolisme hépatique, excrété dans l'urine	Allongement de l'intervalle QT, syndrome de différenciation de leucémie progranulocytaire aiguë, leucocytose, neuropathie périphérique	Médications qui allongent l'intervalle QT, comme les antiarythmiques et l'amphotéricine	Leucémie progranulocytaire aiguë
<b>Enzymes</b>						
L-asparaginase (Elspar®)	Enzyme	Hydrolyse la L-asparagine en acide aspartique et ammoniac, entraînant un déficit cellulaire en L-asparagine; les cellules tumorales sensibles sont dépourvues d'asparagine synthétase; interfère dans la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN; spécifique de la phase G1 de la division cellulaire	Métabolisée dans le foie	Réactions d'hypersensibilité, effets inhibiteurs sur la synthèse protéique avec en conséquence une diminution de la production hépatique des facteurs de coagulation, pancréatite, hyperglycémie, dépression du SNC, hépatotoxicité	Abolit les effets du méthotrexate sur les cellules malignes; la vincristine peut amplifier les effets hyperglycémiques de l'asparaginase et augmenter le risque de neuropathie	Leucémie lymphoblastique aiguë
<b>Antimétabolites</b>						
5-azacitidine (Vidaza®)	Antimétabolite; nucléoside pyrimidinique analogue de la cytidine	Cause d'hypométhylation de l'ADN et de cytotoxicité directe sur les cellules hématopoïétiques anormales	Métabolisme hépatique, excrétée dans l'urine	Toxicité rénale, taux bas du bicarbonate sérique	Aucune	Myélodysplasie

(Suite)

Tableau 1-6 Suite

Agent	Classe	Action	Élimination	Effets secondaires uniques	Interactions avec d'autres agents	Indications
Capécitabine (Xeloda®)	Antimétabolite du type analogue de la pyrimidine	Carbamate de fluoro-pyrimidine, promédicament du 5-fluorouracil; administration orale; lui-même inactif; inhibe la synthèse d'ADN et d'ARN; spécifique de la phase S du cycle cellulaire	Catabolisme hépatique	Syndrome main et pied, angor	Potentialisation de la warfarine, phénytoïne, antiacides, leucovorine, thymidine	Cancer mammaire, colorectal
Cladribine (Leustatine®), 2-chloro-2-désoxy-D- adénosine	Antimétabolite	Analogue des purines, inhibe la synthèse et la réparation de l'ADN	Incertaine	Suppression médullaire, fièvre, paralysie et/ou insuffisance rénale aiguë lorsqu'elle est utilisée à très fortes doses en cas de TMO	Aucune connue	Leucémie à tricholeucocytes
Clofarabine (Clofar®)	Antimétabolite analogue des purines	Inhibe la synthèse de l'ADN et la réparation de l'ADN	Éliminée dans l'urine et d'autres voies ?	Suppression de la moelle osseuse, hépatotoxicité	Autres agents toxiques pour le foie et les reins	Récidive de leucémie lymphoblastique aiguë
Cytarabine (Cytosar-U®, Tarabine PFS®)	Antimétabolite analogue des purines	Activée en triphosphate de cytarabine dans les tissus, inhibe la synthèse de l'ADN; spécifique de la phase S du cycle cellulaire	Désaminée dans le sang et les tissus	Pancréatite; à hautes doses, dysfonction cérébrale, lésions GI, hépatotoxicité, œdème pulmonaire, lésions cornéennes, « syndrome Ara-C »	Avec de fortes doses de cyclophosphamide, aggravation possible de la cardiotoxicité	Leucémie granulocytaire aiguë et ses variantes, lymphome non hodgkinien, myélodysplasie*
Fluorouracil (5-FU, Adrucil®)	Antimétabolite analogue des pyrimidines	Inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN; spécifique de la phase S du cycle cellulaire	Respiratoire, faible élimination rénale	Ataxie cérébelleuse, ischémie myocardique	Aucune	Cancers du sein, GI, de la tête et du cou, de la vessie, de l'ovaire, de l'endomètre, épanchements
Floxuridine (FUDR®)	Antimétabolite analogue des pyrimidines	Inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN; spécifique de la phase S du cycle cellulaire	Respiratoire, faible élimination rénale	Ataxie cérébelleuse, ischémie myocardique, hépatotoxicité	La leucovorine amplifie l'activité et la toxicité; la thymidine prévient les effets toxiques	Thérapie intra-artérielle pour les cancers hépatiques
Hydroxyurée (Hydrea®)	Antimétabolite	Inhibe la ribonucléotide réductase, causant l'inhibition de la synthèse de l'ADN; spécifique de la phase S du cycle cellulaire	Rénale après transformation hépatique	Mégaloblastose	Peut amplifier les effets des médicaments anti-VIH	Néoplasmes myéloprolifératifs, cancer de l'ovaire, de la tête et du cou, du col de l'utérus (avec radiothérapie)

Agent	Classe	Action	Élimination	Effets secondaires uniques	Interactions avec d'autres agents	Indications
Mercaptopurine (Purinéthol®, 6-MP®)	Antimétabolite analogue des purines	Inhibe la synthèse de l'ADN; spécifique de la phase S du cycle cellulaire	Altération métabolique par la xanthine oxydase, élimination rénale	Hépatotoxicité, éruptions cutanées	La dose doit être réduite quand elle est utilisée avec l'allopurinol; le méthotrexate concomitant amplifie la biodisponibilité de la 6-MP®; inhibe les effets de la warfarine (Coumadine®)	Leucémie lymphoblastique aiguë
Méthotrexate (Folex®, Mexate®)	Antimétabolite de type analogue de l'acide folique	Inhibe la synthèse de l'ADN, de l'ARN, du thymidylate et des protéines par sa liaison à la dihydrofolate réductase; spécifique de la phase S du cycle cellulaire	Rénale	Hépatotoxicité, maladie pulmonaire; à hautes doses, insuffisance rénale aiguë, dysfonction neurologique aiguë; éviter son utilisation en cas d'ascite ou d'épanchement pleural	Salicylates, AINS, préparations contenant de l'acide folique, antibiotiques oraux non absorbables et à large spectre, triméthoprime/sulfaméthoxazole, autres agents néphrotoxiques	Cancers du sein, de la tête et du cou, choriocarcinome, leucémie lymphoblastique aiguë, lymphomes non hodgkiniens, ostéosarcome, traitement intrathécal de la leucémie méningée, cancer de la vessie et du poumon
Pémétréxed (Alimta®)	Antimétabolite analogue de l'acide folique	Inhibe la thymidylate synthétase, la dihydrofolate réductase et la synthèse de novo des purines; spécifique de la phase S du cycle cellulaire	Rénale, après métabolisme hépatique	Doit être administré avec l'acide folique et la vitamine B <sub>12</sub> ; éviter son utilisation en cas d'ascite ou d'épanchement pleural	Salicylates, AINS	Mésotéliome, cancers du sein et du poumon
Pentostatine (Nipent®)	Antagoniste des purines	Inhibe l'adénosine désaminase; inhibe aussi la synthèse de l'ARN	Rénale	Fièvre, fatigue, éruption, douleur, hépatotoxicité, immunosuppression chronique	Amplifie les effets de la vidarabine, une purine active contre les virus; ne pas administrer avec la fludarabine en raison d'une toxicité pulmonaire fatale	Leucémie à tricholeucocytes, LLC
Phosphate de fludarabine (Fludara®)	Antimétabolite analogue des purines	Le 2-fluoro-ara-ATP inhibe la synthèse de l'ADN par inhibition de la ribonucléotide réductase et des ADN polymérases; spécifique de la phase S du cycle cellulaire	Rénale	Toxicité neurologique, pulmonaire	Aucune	LLC
Pralatrexate (Fotolyn®)	Antimétabolite		Rénale	Requiert des suppléments de vitamine B <sub>12</sub> et de folate	Myélosuppression	Récidive de lymphome T périphérique

(Suite)

Tableau 1-6 Suite

Agent	Classe	Action	Élimination	Effets secondaires uniques	Interactions avec d'autres agents	Indications
<b>Agents se liant à l'ADN de manière non covalente</b>						
Bléomycine (Blénoxane®)	Antibiotique antitumoral	Inhibition de la synthèse de l'ADN; plus efficace au cours de la phase G2 du cycle cellulaire	Rénale	Fibrose pulmonaire selon la dose, réactions d'hypersensibilité, toxicité cutanée et mucocutanée, notamment le phénomène de Raynaud (en combinaison avec d'autres agents), fièvre, frissons; considérée habituellement comme non myélosuppressive	Le cisplatine peut diminuer la clairance rénale; des concentrations élevées d'oxygène peuvent amplifier la toxicité pulmonaire, même après le traitement	Cancer du testicule et autres tumeurs des cellules germinales; lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens; mycosis fongoïde; carcinome épidermoïde de la tête et du cou, du col et de la vulve; épanchements pleuraux
Daunorubicine (Cérubidine®)	Antibiotique antitumoral	Se lie à l'ADN en s'intercalant entre les paires de bases et inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN par désorganisation du brin matriciel et obstruction stérique; plus actif en phase S mais n'est pas spécifique d'une phase du cycle cellulaire	Transformation hépatique avec 40 % d'élimination biliaire	Cardiotoxicité selon la dose, extravasation, urine rouge	Aucune	Leucémie granulocytaire aiguë et ses variantes, leucémie lymphoblastique aiguë
Doxorubicine (Adriamycine®, Rubex®)	Antibiotique antitumoral	Se lie à l'ADN en s'intercalant entre les paires de bases et inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN par désorganisation du brin matriciel et obstruction stérique; spécifique de la phase S du cycle cellulaire	Transformation hépatique avec 50 % d'élimination biliaire	Cardiotoxicité selon la dose, extravasation, urine rouge	Aucune	Leucémie granulocytaire aiguë et ses variantes, leucémie lymphoblastique aiguë, cancers du sein, de la vessie, de l'ovaire, de la thyroïde, du poumon, de l'endomètre, de la prostate, de l'estomac, lymphome hodgkinien et non hodgkinien, sarcomes, myélome multiple, tumeur de Wilms, neuroblastome
Doxorubicine liposomal (Doxil®)	Antibiotique de la famille des anthracyclines	Inhibiteur de topoisomérase	Foie	Cardiotoxicité selon la dose, extravasation, syndrome main-pied	Aucune	Cancer de l'ovaire, myélome, sarcome de Kaposi
Épirubicine (Ellence®)	Antibiotique antitumoral	S'intercale dans l'ADN	Foie	Cardiotoxicité selon la dose	Aucune	Traitement adjuvant dans les cancers du sein

Agent	Classe	Action	Élimination	Effets secondaires uniques	Interactions avec d'autres agents	Indications
Idarubicine (Idamycine®)	Glycoside d'anthracycline	S'intercale dans l'ADN et inhibe la synthèse de l'ADN, interagit avec les ARN polymérases et inhibe la topo-isomérase II	Transformation hépatique, élimination biliaire	Cardiotoxicité selon la dose, extravasation	Aucune	Leucémie granulocytaire aiguë et ses variantes
Mitoxantrone (Novantrone®)	Antibiotique antitumoral	Se lie à l'ADN en s'intercalant entre les paires de bases et par des interactions électrostatiques sans intercalation, conduisant à l'inhibition de la synthèse d'ADN et d'ARN; n'a pas de spécificité dans le cycle cellulaire, est plus active sur la phase S tardive	Transformation hépatique, élimination biliaire/fécale	Cardiotoxicité selon la dose, extravasation, urine de couleur bleu-vert	Aucune	Cancer de la prostate, leucémie myéloïde aiguë et ses variantes, cancer du sein, lymphomes non hodgkiniens
<b>Inhibiteurs de la fonction de la chromatine</b>						
Docétaxel (Taxotere®)	Poison du fuseau mitotique	Inhibiteur unique du fuseau mitotique; spécifique de la phase M du cycle cellulaire	Métabolisme hépatique, biliaire	Réactions d'hypersensibilité, syndrome de rétention liquidienne, décoloration des ongles, neuropathie, arthralgies	Des inhibiteurs ou activateurs du système enzymatique hépatique cytochrome P-450 CYP3A4 peuvent affecter le métabolisme	Cancers du sein, de la prostate, du poumon, de l'ovaire, de l'œsophage, de l'estomac, de la tête et du cou, de la vessie
Étoposide (VP-16®, VePesid®)	Épipodophyllo-toxine	Inhibe la synthèse de l'ADN; agit sur le cycle cellulaire de manière spécifique avec effet maximal sur les phases S et G2	Transformation hépatique, élimination rénale	Réactions allergiques, toxique pour le foie et le SNC, hypotension	Aucune	Cancers du testicule, du poumon, lymphome hodgkinien et non hodgkinien, choriocarcinome, sarcome d'Ewing, leucémie granulocytaire aiguë
Irinotécan (Camptosar®)	Inhibiteur de la topo-isomérase I	Se lie au complexe topo-isomérase I-ADN et prévient la réplication de l'ADN	Métabolisé dans le foie	Une diarrhée précoce ou tardive peut être grave	Aucune	Cancer colorectal, cancer du poumon à petites cellules
Paclitaxel (Taxol®)	Poison du fuseau mitotique	Inhibiteur unique du fuseau mitotique; spécifique de la phase M du cycle cellulaire	Métabolisme hépatique, biliaire	Réactions d'hypersensibilité, neuropathie, arthralgies, cardiotoxicité	Myélosuppression amplifiée par la doxorubicine	Cancers du poumon, de l'ovaire, du sein, de l'œsophage, de l'estomac, de la tête et du cou
Paclitaxel, particules liées à une protéine (Abraxane®)	Poison du fuseau mitotique	Inhibiteur unique du fuseau mitotique; spécifique de la phase M du cycle cellulaire	Métabolisme hépatique, biliaire	Réactions d'hypersensibilité, neuropathie, arthralgies/myalgies, cardiotoxicité	Myélosuppression amplifiée par la doxorubicine	Cancer du sein métastatique

(Suite)

Tableau 1-6 Suite

Agent	Classe	Action	Élimination	Effets secondaires uniques	Interactions avec d'autres agents	Indications
Topotécan (Hycamtin®)	Inhibiteur de la topoisomérase I	Se lie au complexe topoisomérase I-ADN et prévient la réplication de l'ADN	Éliminé tel quel dans l'urine	–	Aucune	Récidive du cancer de l'ovaire, cancer du poumon à petites cellules
Vinblastine (Velban®)	Vinca-alcaloïde	Bloque la mitose cellulaire en métaphase; spécifique de la phase M du cycle cellulaire	Biliaire/fécale	Extravasation, neurotoxicité	Aucune	Cancers du testicule, du sein, choriocarcinome, lymphome hodgkinien et non hodgkinien, sarcome de Kaposi, cancer de la vessie, neuroblastome, carcinome rénal
Vincristine (Oncovin®)	Vinca-alcaloïde	Bloque la mitose cellulaire en métaphase; spécifique de la phase M du cycle cellulaire	Biliaire/fécale	Extravasation, neurotoxicité, constipation, SIADH	Une association à la L-asparaginase peut amplifier la neurotoxicité	Leucémie lymphocytaire aiguë, neuroblastome, tumeur de Wilms, lymphome hodgkinien et non hodgkinien, rhabdomyosarcome, sarcome d'Ewing, cancer du sein, du poumon à petites cellules, myélome multiple
Vinorelbine (Navelbine®)	Vinca-alcaloïde	Inhibe la polymérisation de la tubuline, bloquant l'assemblage des microtubules durant la mitose; spécifique de la phase M du cycle cellulaire	Biliaire/fécale	Extravasation, neurotoxicité, constipation, SIADH	Médicaments métabolisés par le système P-450 hépatique, phénytoïne	Cancer du poumon non à petites cellules, cancer du sein, lymphomes non hodgkiniens
<b>Agents hormonaux</b>						
Acétate de mégestrol (Megace®)	Progestagène	Inhibition de la production pituitaire de gonadotrophine entraînant une chute de la sécrétion des estrogènes	Rénale	Gain de poids, thrombo-embolies, risque pour le fœtus	Aucune	Cancer du sein, cancer de l'endomètre
Anastrozole (Arimidex®)	Inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase	Inhibe la synthèse des estrogènes en inhibant la conversion des androgènes surrénaliens en estrogènes	Métabolisé dans le foie	Bouffées de chaleur, arthralgies	Aucune	Adjuvant et cancer du sein métastatique chez les femmes ménopausées

Agent	Classe	Action	Élimination	Effets secondaires uniques	Interactions avec d'autres agents	Indications
Bicalutamide (Casodex®)	Anti-androgène non stéroïdien	Se lie aux récepteurs des androgènes dans la prostate	Métabolisme hépatique	Aggrave la douleur osseuse, gynécomastie, bouffées de chaleur	Aucune	Cancer de la prostate (habituellement en association avec un antagoniste de la gonadolibérine)
Degarelix (Firmagon®)	Antagoniste du récepteur de la gonadolibérine	Se lie aux récepteurs de la gonadolibérine pituitaire		Réactions au site d'injection, altération des TFH, prolongation de l'intervalle QT	Aucune	Cancer de la prostate
Dexaméthasone (Décadron®)	Corticoïde	Multiple	Élimination rénale de métabolites inactifs	Apparence cushingoïde, hyperglycémie, rétention liquidienne, ostéoporose, faiblesse musculaire, ulcère gastroduodéal, cataracte, psychose, nécrose aseptique	Efficacité atténuée par la phénytoïne	Leucémie lymphoblastique aiguë, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, LLC, myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, œdème cérébral, hypercalcémie, métastases lymphangitiques, antiémétique
Diéthylstilbestrol (DES®)	Estrogène	Stimulation des facteurs de croissance autocrines	Rénale	Féminisation chez l'homme, rétention liquidienne, thrombo-embolies, induction du cancer de l'endomètre	Aucune	Cancer du sein, cancer de la prostate
Estradiol	Estrogène	Stimulation des facteurs de croissance autocrines	Rénale	Féminisation chez l'homme, rétention liquidienne, thrombo-embolies, induction du cancer de l'endomètre	Aucune	Cancer du sein, cancer de la prostate
Estramustine (Emcyt®)	Combinaison phosphorylée de l'estradiol et d'une moutarde azotée	Inhibe la formation et la fonction des microtubules; spécifique de la phase M du cycle cellulaire	Biliaire/fécale	Féminisation, rétention liquidienne	Aucune	Cancer de la prostate
Estrogènes (conjugués ou estérifiés)	Estrogène	Stimulation des facteurs de croissance autocrines, inhibition de la sécrétion pituitaire de LH causant une diminution du taux sérique de testostérone	Surtout rénale	Féminisation chez l'homme, rétention liquidienne, thrombo-embolies, induction du cancer de l'endomètre	Aucune	Cancer du sein, cancer de la prostate

(Suite)

Tableau 1-6 Suite

Agent	Classe	Action	Élimination	Effets secondaires uniques	Interactions avec d'autres agents	Indications
Exemestane (Aromasin®)	Inhibiteur stéroïdien de l'aromatase	Se lie de manière permanente et irréversible à l'aromatase et l'inhibe, et inhibe la synthèse des estrogènes en bloquant la conversion des androgènes surrénaliens en estrogènes	Métabolisé dans le foie	Bouffées de chaleur, arthralgies	Aucune	Cancer métastatique du sein chez les femmes ménopausées
Fluoxymestérone (Halotestin®)	Androgènes	Supprime la production de gonadolibérine, de LH et de FSH par un mécanisme de rétroaction négative impliquant l'hypothalamus et l'hypophyse antérieure	Rénale	Masculinisation chez la femme, hépatotoxicité	Peut amplifier l'effet anticoagulant de la warfarine (Coumadine®); abaisse la glycémie avec risque d'hypoglycémie chez le diabétique	Cancer du sein
Flutamide (Eulexin®)	Antiandrogènes	Inhibition de l'absorption des androgènes et/ou inhibition de liaison nucléaire des androgènes dans les tissus cibles; son interférence avec la testostérone au niveau cellulaire complète la castration médicale produite par les analogues de la gonadolibérine	Rénale	Aggravation des douleurs osseuses, bouffées de chaleur, gynécomastie	Aucune	Cancer de la prostate (habituellement en association avec un antagoniste de la gonadolibérine)
Fulvestrant (Faslodex®)	Antagoniste du récepteur des estrogènes	Se lie de manière compétitive au récepteur des estrogènes et diminue l'expression du récepteur protéique des estrogènes dans les cellules du cancer du sein	Éliminé par la voie hépatobiliaire	Arthralgies	Aucune	Cancer du sein récurrent chez les femmes ménopausées
Goséréline (Zoladex®)	Décapeptide synthétique analogue de la gonadolibérine	Supprime les gonadotrophines pituitaires, avec chute de la testostérone sérique atteignant le taux induit par une castration	Métabolisme	Aggravation des douleurs osseuses, bouffées de chaleur	Aucune	Cancer du sein, cancer de la prostate
Létrozole (Femara®)	Inhibiteur compétitif non stéroïdien de l'aromatase	Inhibe la synthèse des estrogènes en bloquant la conversion des androgènes surrénaliens en estrogènes	Métabolisé dans le foie	Bouffées de chaleur, arthralgies	Aucune	Adjuvant et cancer du sein métastatique chez la femme ménopausée

Agent	Classe	Action	Élimination	Effets secondaires uniques	Interactions avec d'autres agents	Indications
Leuprolide (Lupron®, Lupron Depot®)	Analogue synthétique de la gonadolibérine	Supprime la sécrétion de gonadolibérine, avec chute de la sécrétion de testostérone, ce qui induit une castration médicale	Métabolisé dans le foie	Douleurs osseuses aggravées, bouffées de chaleur, thrombo-embolies	Aucune	Cancer de la prostate, cancer du sein
Médoroxyprogesterone (Provera®, Depo-Provera®)	Progestagène	Inhibition de la production pituitaire de gonadotrophine entraînant une chute de la sécrétion des estrogènes	Rénale	Gain de poids, thrombo-embolies, risque pour le fœtus	Aucune	Cancer du sein, cancer de l'endomètre
Nilutamide (Nilandron®)	Antiandrogène non stéroïdien	Se lie aux récepteurs des androgènes de la prostate, inhibe l'absorption des androgènes et la liaison nucléaire	Métabolisme hépatique	Aggravation des douleurs osseuses, gynécomastie, bouffées de chaleur, troubles visuels, pneumonie interstitielle	Amplifie l'effet de la warfarine; inhibe le système hépatique du cytochrome P-450; risque accru d'intolérance à l'alcool	Cancer de la prostate (habituellement en association avec un antagoniste de la gonadolibérine)
Octréotide (Sandostatine®)	Octapeptide synthétique analogue de la somatostatine	Supprime la sécrétion de la sérotonine et des peptides GI; inhibe le syndrome carcinoïde, diminue la 5-HIAA sérique et contrôle d'autres symptômes associés au syndrome carcinoïde	Rénale	Hyper-/hypoglycémie, dysfonction hépatique	Aucune	Traitement palliatif des tumeurs carcinoïdes et des tumeurs productrices du peptide intestinal vasoactif (VIPomes)
Prednisone (Deltasone®)	Corticoïde	Multiple	Élimination rénale de métabolites inactifs	Apparence cushingoïde, hyperglycémie, rétention liquidienne, ostéoporose, faiblesse musculaire, ulcère gastroduodéal, cataracte, psychose, nécrose aseptique	Efficacité atténuée par la phénytoïne	Leucémie lymphoblastique aiguë, lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, LLC, myélome multiple, macroglobulinémie de Waldenström, œdème cérébral, hypercalcémie, métastases lymphangitiques, antiémétique
Tamoxifène (Nolvadex®)	Anti-estrogène non stéroïdien	Compétition avec l'estradiol pour le récepteur des estrogènes	Dans les selles, surtout comme conjugués	Bouffées de chaleur, nausée/vomissement, saignements ou écoulements vaginaux, hypercalcémie, troubles visuels, thrombopénie, cancer de l'endomètre, rare dysfonction hépatique	Quand il est utilisé avec un anticoagulant coumarinique, une augmentation significative des effets anticoagulants peut être constatée	Adjuvant et cancer métastatique du sein

(Suite)

Tableau 1-6 Suite

Agent	Classe	Action	Élimination	Effets secondaires uniques	Interactions avec d'autres agents	Indications
<b>Modificateurs de la réponse biologique</b>						
Aldeisleukine (IL-2 recombinante humaine, Proleukin®)	Lymphokine	Soutient la prolifération des lymphocytes T, augmente la cytotoxicité des cellules NK, induit le développement des cellules LAK ( <i>lymphokine-activated killer</i> ) et participe à l'activation des monocytes et lymphocytes B	Rénale	Toxicité cardiovasculaire, rénale, pulmonaire, GI, endocrine, hématologique et pour le SNC; complications dermatologiques, fièvre et frissons, infection, syndrome de fuite capillaire	Peut amplifier les effets des psychotropes, des agents néphrotoxiques, et antihypertenseurs; les corticoïdes peuvent réduire son efficacité	Cancer rénal, mélanome
Érythropoïétine (Aranesp®, Epogen®, Procrit®) <sup>†</sup>	Facteur de croissance hématopoïétique	Stimule la division et la différenciation des progéniteurs érythroïdes dans la moelle osseuse	Métabolisé dans le foie	Céphalées, hypertension, convulsions possibles, réactions allergiques	Aucune	Correction de l'anémie en cas d'insuffisance rénale chronique, infection à VIH traitée par l'azathioprine, myélodysplasie, myélome multiple, anémie induite par la chimiothérapie
Filgrastim (G-CSF, Neupogen®)	Facteur de croissance hématopoïétique de classe II (agit sur les cellules progénitrices qui ne forment qu'un seul type de cellules, le neutrophile)	Les CSF se lient à des récepteurs spécifiques de la surface cellulaire et stimulent la prolifération et la différenciation	Métabolisé dans le foie	Douleur au site d'injection sous-cutanée, réactions allergiques, arthralgies, douleur osseuse	Aucune	Réduit l'incidence d'infection après une chimiothérapie myélosuppressive, favorise le développement de la population myéloïde après une TMO, augmente le rendement en cellules progénitrices périphériques
Interféron- $\alpha$ (Intron-A®, Roféron®) <sup>‡</sup>	Interféron	Antiviral, propriétés antiprolifératives et immunomodulatrices	Rénale	Fièvre, syndrome grippal, cardiotoxicité, neurotoxicité	Aucune	Leucémie à tricholeucocytes, sarcome de Kaposi, cancer rénal, lymphome non hodgkinien
Sargramostime (GM-CSF, Leukine®, Prokine®)	Facteur de croissance hématopoïétique de classe I (stimule la formation des granulocytes et des macrophages; n'est pas spécifique d'une lignée)	Les CSF se lient à des récepteurs spécifiques de la surface cellulaire et stimulent la prolifération et la différenciation	Métabolisé dans le foie	Fièvre, syndrome de fuite capillaire, douleur au site d'injection sous-cutanée, réactions allergiques, arthralgies, douleur osseuse	Aucune	Réduit l'incidence d'infection après une chimiothérapie myélosuppressive, favorise le développement de la population myéloïde après une TMO, augmente le rendement en cellules progénitrices périphériques

Agent	Classe	Action	Élimination	Effets secondaires uniques	Interactions avec d'autres agents	Indications
<b>Thérapies moléculaires ciblées</b>						
Alemtuzumab (Campath®)	Anticorps monoclonal humanisé	Vise l'antigène CD52 présent à la surface de la plupart des lymphocytes normaux et des lymphocytes B et T cancéreux	Métabolisme incertain	Réactions d'hypersensibilité, immunosuppresseur	Aucune	Rechute de LLC à cellules B, leucémie prolymphocytaire à cellules T
Bevacizumab (Avastin®)	Anticorps monoclonal humanisé contre le FCEV; inhibe l'angiogenèse	Se lie à toutes les formes humaines de FCEV, prévenant ainsi sa liaison à son récepteur et réduit la formation de vaisseaux sanguins	Métabolisé	Hémorragie, hypertension, protéinurie, thrombophlébite	Le métabolite SN-38 de l'irinotécan est plus élevé en cas d'utilisation simultanée	Cancer colorectal métastatique, cancers du poumon et du sein
Bortézomib (Velcade®)	Agent spécifique d'une molécule	Inhibiteur réversible du protéasome 26S; inhibe la dégradation des protéines ubiquitinylées intracellulaires et interrompt la voie ubiquitine – protéasome, aboutissant finalement à l'apoptose	Subit un métabolisme oxydatif par le système des cytochromes P-450	Myélosuppression, neuropathie périphérique, asthénie, hypotension	Inconnues	Récidive de myélome multiple
Cétuximab (Erbix®)	Anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le RFCE	Bloque la liaison du facteur de croissance au RFCE, empêchant la signalisation par la phosphorylation d'une tyrosine kinase	Métabolisé	Réactions d'hypersensibilité, éruptions, diarrhée	Aucune	Cancer colorectal métastatique
Dasatinib (Sprycel®)	ITK plurispécifique	Inhibe de nombreuses kinases	Métabolisé par le microenzyme CYP3A4 du système P-450	Myélosuppression	Multiple	LMC réfractaire
Erlotinib (Tarceva®)	Agent spécifique d'une molécule	Inhibe le domaine tyrosine kinase du RFCE	Métabolisé	Éruptions, diarrhée, maladie interstitielle pulmonaire	Les inducteurs et inhibiteurs de CYP3A4 peuvent altérer le métabolisme	Cancer du poumon non à petites cellules, en deuxième ou troisième intention
Évérolimus (Affinitor®)	Inhibiteur de mTOR	Inhibe mTOR	Métabolisé par CYP3A4 dans le foie		Inhibiteurs/inducteurs de CYP3A4, jus de raisins	Cancer des cellules rénales

(Suite)

Tableau 1-6 Suite

Agent	Classe	Action	Élimination	Effets secondaires uniques	Interactions avec d'autres agents	Indications
Imatinib (Gleevec®)	Agent spécifique d'une molécule; inhibiteur de la transduction du signal	Inhibe la tyrosine kinase Bcr-Abl	Métabolisme hépatique, éliminé dans les selles	Myélosuppression, hypophosphatémie, rétention liquidienne	Médicaments inhibant/stimulant l'enzyme microsomique hépatique CYP3A4	CML, TSGI
Lapatinib (Tykerb®)	Inhibiteur de tyrosine kinase	ITK du RFCE et de HER2/neu	Métabolisé par CYP3A4	Diarrhée, syndrome main-pied	Capécitabine, CYP3A4	Cancer du sein HER2/neu+
Lénalidomide <sup>s</sup> (Revlimid®, CC-5013®)	Agent spécifique d'une molécule	Induit l'apoptose	Élimination rénale	Neutropénie, thrombocytopénie, diarrhée, prurit, éruption, fatigue, crampes dans les membres	Autres agents myélosuppresseurs	Myélodysplasie, myélome
Nexavar (Sorafenib®)	Agent spécifique d'une molécule	Inhibiteur de multiples kinases, inhibe la RAF kinase et les récepteurs du FCEV et du PDGF	Hépatique	Éruptions, syndrome main-pied, fatigue, diarrhée, alopecie	Inducteurs de CYP2C9, agents éliminés par la voie UGT1A1	Cancer des cellules rénales
Nilotinib (Tasigna®)	Inhibiteur de tyrosine kinase	Bloque le site ATP de la tyrosine kinase ABL	Métabolisé dans le foie	Intervalle QTc prolongé	Inhibiteurs/inducteurs de CYP3A4 (irinotecan)	LMC résistante ou intolérance
Ofatumumab (Arzerra®)	Anticorps monoclonal	Anticorps anti-CD20	Métabolisé	Réactions à la perfusion, infections	Aucune	LLC résistante
Pazopanib (Votrient®)	Inhibiteur de tyrosine kinase	Inhibe de nombreuses tyrosine kinases	Métabolisé	Hépatotoxicité	Inducteurs/inhibiteurs de CYP3A4	Cancer des cellules rénales
Rituximab (Rituxan®)	Anticorps chimérique anti-CD20	Est dirigé contre l'antigène CD20 exprimé sur les lymphocytes B	Métabolisé	Réactions d'hypersensibilité, lymphopénie	Aucune	Lymphomes non hodgkiniens de bas grade récidivants
Sunitinib (Sutent®)	ITK plurispécifique	Inhibe des tyrosine kinases et l'angiogenèse	Métabolisé par P-450	Saignement, ICC, QTc allongé	Inhibiteurs/inducteurs de CYP3A4	TSGI, cancer des cellules rénales
Témosirolimus (Torisel®)	Inhibiteur de mTOR	Inhibe la kinase mTOR responsable de la division cellulaire	Métabolisé dans le foie	Perforation intestinale, maladie pulmonaire interstielle	Affecté par des inhibiteurs/inducteurs de CYP3A4	Cancer des cellules rénales
Thalidomide (Thalomid®)	Agent immunomodulateur, agent antigénique	Inhibe le TNF- $\alpha$ , peut inhiber l'angiogenèse en inhibant le bFGF et le FCEV	Hydrolyse non enzymatique	Tératogène, sédation, constipation, neuropathie périphérique, éruption	Sédation amplifiée par l'alcool, autres sédatifs	Myélome multiple
Trastuzumab (Herceptin®)	Anticorps monoclonal humanisé contre HER2/neu	Diminue l'expression de la voie ERBB2	Métabolisé	Réactions d'hypersensibilité	Augmente le risque de cardiotoxicité quand il est associé à des anthracyclines ou des taxanes	Adjuvant ou cancer du sein métastatique exprimant HER2/neu

Agent	Classe	Action	Élimination	Effets secondaires uniques	Interactions avec d'autres agents	Indications
<b>Agents pour atténuer les effets secondaires de la chimiothérapie</b>						
Amifostine (Ethyol®)	Cytoprotecteur	Métabolites sous forme de thiols libres	Métabolisé	Nausée/vomissement	Hypertension	Réduit la toxicité rénale du cisplatine
Dexrazoxane (Zinecard®)	Cardioprotecteur	Incertaine	Éliminé dans l'urine	Myélosuppression		Réduit la cardiotoxicité
Leucovorine (acide folinique, facteur citrovorum, Wellcovorin®)	Vitamine hydro-soluble, métabolite de l'acide folique	Augmente les réserves corporelles des folates réduits	Métabolisé dans le foie	Aucune	À fortes doses, il peut contrecarrer l'action des antiépileptiques	Prophylaxie et traitement des effets secondaires hématopoïétiques des antagonistes de l'acide folique
Képivotance (Palifermin®)	Facteur de croissance des kératinocytes	Stimule la croissance des cellules épithéliales?		Éruption cutanée	Héparine, chimiothérapie myélotoxique	Atténue la mucite après TMO
Mesna (Mesnex®)	Produit synthétique contenant des thiols	Seul le métabolite, le disulfure, agit; il réagit chimiquement avec les métabolites urottoxiques de l'ifosfamide, et permet ainsi leur détoxification	Rénale	Mauvais goût, diarrhée	Aucune	Prophylaxie de la cystite hémorragique causée par cyclophosphamide/ifosfamide

\* Une formulation intrathécale, DepoCyt®, est utilisée pour le traitement de la méningite carcinomateuse.

† La posologie diffère selon les agents.

‡ La posologie diffère selon les marques.

§ Analogue du thalidomide, un puissant tératogène humain; prescription restreinte.

AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien; ATP = adénosine triphosphate; bFGF, *basic fibroblast growth factor*; CSF = *colony-stimulating factor*; ERBB2 = HER2/neu; FCEV = facteur de croissance de l'endothélium vasculaire; FSH = *follicle-stimulating hormone*; G-CSF = *granulocyte colony-stimulating factor*; GI = gastro-intestinal; GM-CSF = *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; 5-HIAA = acide 5-hydroxyindolacétique; ICC = insuffisance cardiaque congestive; IL = interleukine; ITK = inhibiteur de tyrosine kinase; LH = *luteinizing hormone*; LLC = leucémie lymphoïde chronique; LMC = leucémie myéloïde chronique; MAO = monoamine oxydase; mTOR = *mammalian target of rapamycin*; PDGF, *platelet-derived growth factor*; RAF = *rapidly accelerated fibrosarcoma*; RFCE = récepteur de facteur de croissance épidermique; SIADH = *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone* (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique); SNC = système nerveux central; TFH = tests de fonction hépatique; TMO = transplantation de moelle osseuse; TNF = *tumor necrosis factor*; TSGI = tumeur stromale gastro-intestinale; VIH = virus de l'immunodéficience humaine.

### Gériatrie

Le vieillissement de la population dans les pays industrialisés amène un nombre croissant de patients âgés chez les oncologues, l'oncologie gériatrique devenant une nouvelle spécialité. La proportion de cancers augmente de plus en plus avec l'âge. Les changements qui accompagnent la sénescence peuvent être brièvement résumés ici. L'excrétion rénale des médicaments et des métabolites est ralentie; le volume de distribution de l'eau et des médicaments solubles s'amenuise; la susceptibilité à la myélosuppression, à une cardiomyopathie et aux neuropathies s'accroît. De nombreuses personnes âgées souffrent de comorbidités qui doivent être prises en compte. En règle générale, l'aptitude d'un patient âgé à supporter un traitement peut être déterminée par une évaluation gériatrique globale (EGG), qui teste les fonctions du patient et tient compte des comorbidités, de la nutrition, de la prise de médicaments et des capacités physiques générales. En soi, l'âge n'est pas un obstacle à la chirurgie, mais ce sont l'état général et les résultats de l'EGG qui conditionneront les chances de récupération. La tolérance à la radiothérapie semble rester en grande partie intacte malgré l'âge. Le choix d'une chimiothérapie repose également sur les capacités physiques et les données de l'EGG. Pour minimiser les symptômes, on peut recourir à des facteurs de croissance qui augmentent le nombre de globules blancs et maintiennent un taux d'hémoglobine suffisant. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, des ajustements posologiques sont également prévus en fonction du débit de filtration glomérulaire. L'utilisation de doses plus faibles de chimiothérapie fondée sur l'âge seul n'est probablement pas souhaitable, car elle peut rendre le traitement inefficace.

### Prise en charge des complications

#### Soins de soutien

La nutrition est toujours un sujet de préoccupation pour les patients chez qui un cancer vient d'être diagnostiqué, même s'ils n'ont pas maigri. En fait, pour plusieurs cancers, notamment le cancer du poumon, une perte de poids importante est de mauvais pronostic. Les patients sont souvent préoccupés de savoir si leur régime alimentaire a contribué au développement du cancer et si le régime alimentaire peut influencer les résultats du traitement. Dans la plupart des situations, aucune de ces hypothèses ne se vérifie. Les patients dénutris doivent être évalués par un(e) diététicien(ne), qui déterminera si l'apport calorique est suffisant et si des compléments alimentaires sont nécessaires. Certains patients, comme ceux atteints d'un cancer de la tête ou du cou (chapitre 15) ou d'un cancer œsophagien (chapitre 17), peuvent devoir être nourris par voie parentérale au moyen d'une sonde de gastrostomie percutanée endoscopique.

Une nutrition parentérale totale est rarement indiquée et n'est pas particulièrement utile; elle est susceptible de susciter un dilemme éthique si le traitement échoue et si la décision d'y mettre fin doit être discutée. Les corticoïdes augmentent l'appétit, mais ont de nombreux effets indésirables. L'acétate de mégésterol (Megace®) à une dose de 800 mg/jour améliore l'appétit et permet un gain de poids chez de nombreux patients; il est coûteux, mais la suspension l'est moins que les comprimés. Le dronabinol (Marinol®), un cannabinoïde synthétique, stimule l'appétit et réduit les nausées chez certains patients, mais il peut produire une dysphorie, en particulier chez les patients âgés. Un complexe vitaminique avec oligoéléments, notamment du zinc, peut corriger les perceptions gustatives anormales. Une prise de vitamines dépassant les doses recommandées n'est pas utile et peut être toxique. Il est toujours utile de s'enquérir d'une éventuelle consommation par le patient de médicaments en vente libre ou relevant de la médecine non conventionnelle.

### Traitement des symptômes

Le traitement des symptômes conditionne la réussite thérapeutique et la qualité de la vie du patient. La douleur peut être soulagée par une grande variété d'analgésiques narcotiques ou non. Les oncologues utilisent une échelle de 10 points pour l'évaluation de la douleur (fig. 1-1). Ils commencent par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'aspirine et le paracétamol, passent ensuite à l'ibuprofène et à des médicaments apparentés, pour aboutir à des combinaisons d'AINS et de stupéfiants et finalement à des narcotiques puissants<sup>1</sup>. Les stupéfiants les plus récents sont disponibles sous deux formes, à courte ou longue durée d'action; celle-ci peut atteindre 72 heures avec certains timbres épidermiques, ce qui est idéal pour les patients qui souffrent de forte douleur et sont incapables de prendre des médicaments par voie orale. Pour cette indication, le fentanyl oral transmuqueux est plus efficace que la morphine à libération normale. La mucosite buccale, une complication fréquente de la thérapie intensive des hémopathies malignes, peut être traitée par des soins locaux ou par des injections de palifermine, un analogue recombinant du facteur de croissance humain des kératinocytes<sup>2,3</sup>. Des médicaments oraux anti-*Candida* plus ou moins bien absorbés par le tractus gastro-intestinal contribuent à prévenir la candidose buccale<sup>4</sup>. De nombreux patients craignent toujours une chimiothérapie en raison du risque de nausées et de vomissements. De nouveaux antiémétiques, utilisés en combinaison, ont rendu cet effet secondaire beaucoup moins fréquent. Les médicaments chimiothérapeutiques peuvent être classés en fonction de leur probabilité de causer des nausées et des vomissements, un traitement prophylactique étant prescrit en conséquence. Des antagonistes des récepteurs de la

#### Échelle visuelle analogique de la douleur

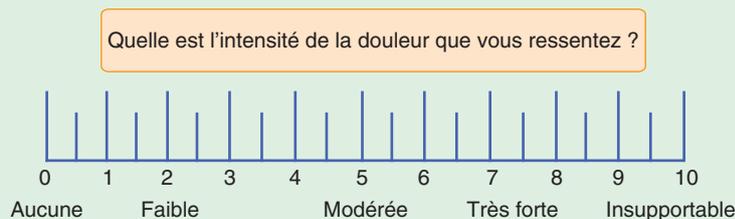


Fig. 1-1. Classement de la douleur chez les patients cancéreux.

sérotonine (5-hydroxytryptamine de type 3 [5-HT<sub>3</sub>]), comme le dolasetron, le granisetron et l'ondansétron, ont considérablement amélioré le contrôle des nausées et des vomissements. Bien que la prochlorpérazine puisse suffire en cas de chimiothérapie modérément émétisante, des traitements plus émétogènes nécessitent l'association d'un corticoïde (le plus souvent la dexaméthasone), d'un antagoniste de la 5-HT<sub>3</sub> et d'une benzodiazépine (par exemple le lorazépam). Un nouvel antiémétique, l'aprépitant, est particulièrement utile pour le traitement des nausées et des vomissements retardés. Traiter les patients avant que les nausées et vomissements ne se manifestent est beaucoup plus efficace et aide les patients à respecter leur programme thérapeutique.

Des facteurs de croissance, comme le G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) et le GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), permettent une restauration plus rapide du nombre de globules blancs, ce qui permet, dans de nombreux cas, une administration de la chimiothérapie programmée, sans réduction de la dose<sup>5</sup>. Toutefois, ce traitement ne diminue pas les hospitalisations et n'améliore pas la survie. Il est possible de déterminer quels sont les individus les plus exposés à une neutropénie fébrile et de les traiter à l'avance sur la base de lignes directrices établies<sup>6,7</sup>. L'érythropoïétine (Procrit®) ou la darbépoétine (Aranesp®) peut corriger l'anémie induite par la chimiothérapie, réduire ainsi le besoin de transfusions et améliorer la qualité de vie. Les biphosphonates pamidronate (Aredia®) et zoledronate (Zometa®) sont très efficaces non seulement pour traiter

l'hypercalcémie d'origine tumorale (chapitre 5), mais aussi pour réduire les fractures pathologiques liées aux métastases, en particulier des cancers du sein (chapitre 23), de la prostate (chapitre 26) ainsi qu'au myélome (chapitre 12). Ils sont également utilisés pour traiter l'ostéoporose due à la ménopause prématurée provoquée par la chimiothérapie chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein. Le dénsumab (Xgeva®) est un anticorps monoclonal humain qui se lie au ligand de RANK, une protéine qui induit la formation des ostéoclastes responsables de la dégradation osseuse. Il est administré par voie sous-cutanée. Certains essais cliniques ont montré que le dénsumab était supérieur à l'acide zoledronique dans la prévention des complications squelettiques chez les patients cancéreux avec métastases osseuses<sup>8</sup>.

En cas d'hémopathie maligne ou de tumeur solide chimiosensible, il importe d'instaurer un traitement à l'allopurinol pour prévenir la goutte et les coliques néphrétiques liées à l'hyperuricémie. Le syndrome de lyse tumorale aiguë peut être défini sur la base des résultats des analyses de laboratoire – taux élevé d'acide urique, de potassium, de phosphore et de créatinine avec diminution de la calcémie – ou cliniquement – arythmie cardiaque, convulsions ou mort subite. Les effets peuvent être minimisés par l'allopurinol, une hydratation adéquate et la rasburicase ainsi que par un suivi minutieux des électrolytes sériques, mais anticiper la possibilité de son apparition est la meilleure stratégie.

## Références

1. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **1** : CD004311.
2. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **12** : CD000978.
3. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, et al. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **8** : CD001973.
4. Worthington HV, Clarkson JE, Khalid T, et al. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **7** : CD001972.
5. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al. Meta-analysis : effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007; **147** : 400–11.
6. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; **353** : 977–87.
7. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; **353** : 988–98.
8. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer : a randomized, double-blind study. *Lancet* 2011; **377** : 785–6.

## Lectures suggérées

- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; **47** : 8–32. *Des lignes directrices de consensus recommandent ce traitement chez les patients avec ≥ 20 % de risque de développer une neutropénie fébrile.*
- Behl D, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies. *Crit Care Clin* 2010; **26** : 181–205. *Revue comprenant les troubles métaboliques, cardiaques, neurologiques et infectieux.*
- García Gómez J, Pérez López ME, García Mata J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of antiemetic prophylaxis in cancer patients receiving chemotherapy. *Clin Transl Oncol* 2010; **12** : 770–4. *Lignes directrices de consensus.*
- Mitera G, Swaminath A, Wong S, et al. Radiotherapy for oncologic emergencies on weekends : examining reasons for treatment and patterns of practice at a Canadian cancer centre. *Curr Oncol* 2009; **16** : 55–60. *Les raisons principales pour un traitement d'urgence durant un week-end sont notamment une compression de la moelle épinière (56 %), des métastases cérébrales (15 %) et une obstruction de la veine cave supérieure (6 %).*
- National Cancer Institute's Patient Data Query (PDQ). *Current version of the report for cancers and hematologic malignancies, updated every three months.* [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov). Ce site Internet, consulté le 9 mars 2011, mis à jour tous les 3 mois, traite de problèmes thérapeutiques fréquents.
- Soussain C, Richard D, Fike JR, et al. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 2009; **374** : 1639–51. *Revue.*
- Swarm R, Abernethy AP, Angheluescu DL, et al. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; **8** : 1046–86. *Revue exhaustive.*

# Épidémiologie du cancer

Michael J. Thun et Ahmedin Jemal

(Chapitre 183, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## Épidémiologie

### Aperçu

Les cancers causent environ 23 % des décès aux États-Unis, ce qui les place en deuxième position, après les maladies cardiovasculaires. Le cancer est aussi devenu la deuxième cause de décès à l'échelle mondiale après les maladies cardiovasculaires en raison de la longévité croissante, du tabagisme, et des modes de vie occidentaux de régimes alimentaires, d'inactivité physique et de reproduction. Au rythme actuel, aux États-Unis, chez près d'un homme sur deux et chez plus d'une femme sur trois, un cancer sera diagnostiqué à un moment donné de leur vie. Le National Institutes of Health estime que les coûts globaux de cancer en 2008 s'élevaient à 228,1 milliards de dollars.

La recherche a identifié les causes de nombreux types de cancer ainsi que les mécanismes impliqués dans la cancérogenèse. Diverses mesures ont permis de réduire l'exposition au tabac et aux cancérigènes professionnels dans la plupart des pays industrialisés. Ces progrès dans la prévention ainsi que les progrès dans la détection précoce et le traitement ont réduit de près de 16 % le taux de mortalité de tous les cancers, aux États-Unis, de 1991 à 2006, et de 6 % le taux d'incidence de 1999 à 2006.

### Mesures de l'incidence et de la survie

#### Taux d'incidence et de décès

L'incidence du cancer et la mortalité sont généralement exprimées par 100 000 personnes par an et sont normalisées selon l'âge afin de permettre des comparaisons valables parmi des populations différant par leur dimension et les structures d'âge. Pour la normalisation selon l'âge et pour que les données soient comparables, la répartition doit être la même pour des périodes et des zones géographiques différentes. Par convention, les taux aux États-Unis sont normalisés sur la base de la répartition par âge de la population des États-Unis (actuellement, celle enregistrée pour l'année 2000), alors que les comparaisons internationales reposent sur la population mondiale en 1960. Ce sont les registres des cancers qui fournissent les taux d'incidence du cancer aux États-Unis; ils englobent maintenant 92 % de la population. Les tendances temporelles de l'incidence du cancer

ont été suivies depuis 1973 dans 10 % de la population dans le cadre du programme National Cancer Institute (NCI) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Aux États-Unis, les décès par cancer ont été enregistrés dans les statistiques démographiques à l'échelle nationale depuis 1930. Les taux de mortalité en fonction de la cause sont établis sur la base des certificats de décès établis selon des règles nosologiques systématiques. Des études de validation ont montré que, malgré les imperfections bien connues des certificats de décès, la concordance est supérieure à 90 % entre le diagnostic clinique et la cause sous-jacente de décès, encodée systématiquement à partir des certificats de décès; ceux-ci comportent une liste des 17 sites tumoraux qui représentent plus des deux tiers des néoplasies aux États-Unis.

#### Survie relative

La survie chez les patients atteints de cancer est généralement exprimée en *survie relative*, qui compare le pourcentage de patients atteints de cancer en vie après une période déterminée (souvent 5 ans) avec le pourcentage correspondant à une population sans cancer, mais du même âge, de même race et de même sexe. Une *survie relative* de 100 % signifie que les patients cancéreux survivent comme des personnes du même âge sans cancer. La *survie relative* est différente de la *survie absolue* en ce que celle-ci reflète la mort quelle qu'en soit la cause, cancéreuse ou non. Les tendances en matière de *survie relative* ont été surveillées par le programme NCI SEER depuis 1975. La survie relative s'est considérablement améliorée pour de nombreux types de cancer (tableau 2-1). Cependant, en cas de sites tumoraux détectés par dépistage, il faut être prudent dans l'interprétation des tendances en matière de survie relative. En effet, un diagnostic précoce peut artificiellement faire croire à une prolongation de la survie alors que la mortalité ne change pas; c'est ce que l'on appelle le biais du « temps d'avance au diagnostic » ou « phénomène de déplacement de l'origine » (voir « Dépistage »).

#### Incidence cumulée

Les termes *incidence cumulée* et *risque cumulé* décrivent la probabilité moyenne de développer une affection déterminée

**Tableau 2-1 Taux relatifs de survie à 5 ans\* (%) pour une sélection de types de cancer durant trois périodes aux États-Unis (SEER)**

Type de cancer			
Type	1975–1977	1984–1986	1999–2005
Tous les types	50	53	67
Sein (femme)	75	79	89
Côlon	51	59	67
Leucémie	35	42	54
Poumon et bronche	13	13	16
Mélanome cutané	82	86	93
Lymphome non hodgkinnien	48	53	69
Ovaire	37	40	46 <sup>†</sup>
Pancréas	2	3	6
Prostate	69	76	100
Rectum	49	57	66
Vessie	73	78	82

\* Taux relatifs de survie à 5 ans fondés sur le suivi des patients en 2005.

† Les changements récents dans la classification des cancers des ovaires ont affecté les taux de survie de 1996 à 2005.

Données du programme SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), 1975–2006, Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute, 2009.

ou d'en mourir (dans le cas présent, tous les cancers ou sites tumoraux spécifiques) durant une période définie. Les taux annuels d'incidence et de décès par 100 000 personnes par an (ou par million de personnes par an pour les cancers de l'enfant) correspondent aux risques cumulés durant un an. Le risque cumulé de développer ou de mourir d'un cancer augmente avec l'âge. L'incidence cumulée sur une vie est fortement influencée par l'espérance de vie; l'amélioration de la longévité augmente le risque cumulé de développer un cancer, même si l'incidence annuelle et les taux de mortalité à chaque âge restent les mêmes.

### Variation géographique

Le cancer survient dans tous les pays du monde, bien que les principaux types de cancer varient considérablement (tableau 2-1). En général, les cancers causés par des infections chroniques (par exemple estomac, foie, col utérin) prédominent dans les pays en développement, tandis que ceux liés aux modes de vie occidentaux comme le tabagisme et les habitudes alimentaires (poumon, sein, prostate et côlon) sont plus courants dans les pays industrialisés. La variation géographique reflète aussi en partie des différences dans les capacités de diagnostic et la qualité de l'enregistrement des données, mais une grande partie de la différence est réelle, et reflète la variation géographique des facteurs en cause. Les registres régionaux du cancer qui fournissent ces données sont conservés par le Centre international de recherche sur

le cancer (CIRC), qui s'efforce d'améliorer l'exhaustivité de l'enregistrement. La variation internationale dans la survie du cancer a constitué depuis longtemps un argument en faveur du rôle important des facteurs extérieurs par rapport à la susceptibilité génétique, ce qui suggère que la prévention est, en principe, possible.

Le cancer du poumon (chapitre 16) est le cancer le plus fréquent dans le monde entier en termes de nouveaux cas et de décès. L'incidence varie de plus de 70 pour 100 000 chez les hommes en Europe de l'Est à moins de 5 pour 100 000 chez les hommes en Afrique de l'Ouest. La géographie du cancer du poumon reflète avant tout les diverses phases de la propagation épidémique du tabagisme dans les populations. Dans un pays, l'habitude de fumer des cigarettes manufacturées commence généralement chez les hommes d'âge moyen, puis s'étend progressivement aux hommes et aux femmes plus jeunes. L'augmentation du nombre de cancers du poumon commence 25 à 30 ans plus tard et se poursuit jusqu'à ce que la publicité sur les effets néfastes du tabagisme et des mesures de lutte antitabac provoquent une diminution du tabagisme, qui est suivie alors d'une diminution de l'incidence du cancer du poumon.

Le cancer du sein (chapitre 23) est le cancer le plus fréquent chez les femmes à travers le monde. L'incidence a augmenté, même dans les pays en développement, mais continue à être environ cinq fois plus élevée en Amérique du Nord, en Europe et dans d'autres pays industrialisés occidentaux que chez les femmes des milieux ruraux en Asie. La longévité accrue et la généralisation du dépistage contribuent à un risque à vie élevé (12,7 %) de cancer du sein chez les femmes aux États-Unis, comme c'est le cas aussi de la prévalence des facteurs de risque tels que le report de la grossesse, l'excès de poids, l'inactivité physique et l'utilisation d'hormones.

Chez les hommes, parmi les cancers le plus souvent diagnostiqués au niveau mondial, le cancer de la prostate (chapitre 26) vient en deuxième position, avec près des trois quarts de tous les cas diagnostiqués dans les pays économiquement développés. L'incidence est particulièrement élevée aux États-Unis en raison de la généralisation du dépistage par le dosage de l'antigène prostatique spécifique (*prostate specific antigen* [PSA]), qui permet la détection de tumeurs qui autrement pourraient échapper. En revanche, l'incidence et la mortalité beaucoup plus élevées chez les hommes de descendance africaine en Afrique, aux Caraïbes et aux États-Unis représentent une disparité véritable qui est actuellement inexplicable.

Les cancers du côlon et du rectum (chapitre 18) sont plus fréquents dans les pays économiquement développés que dans les pays en développement. L'incidence aux États-Unis est de 20 à 30 fois plus élevée que dans l'Inde rurale et en Asie du Sud. Les facteurs de risque considérés comme contribuant à la variation géographique en cause incluent l'obésité, l'inactivité physique, une consommation élevée de viande rouge et transformée, le tabagisme et la consommation excessive d'alcool.

La répartition géographique de plusieurs cancers causés par des agents infectieux ou des comportements se rapproche étroitement de la prévalence de l'agent causal. Par exemple, l'incidence élevée de cancer du foie (chapitre 21) dans certaines parties d'Asie et d'Afrique subsaharienne correspond

à la répartition géographique du virus de l'hépatite B (VHB) dans l'enfance, tout comme la mortalité liée au cancer de l'estomac (chapitre 17) et du col de l'utérus (chapitre 24) est étroitement corrélée avec la prévalence d'infection respectivement par des souches pathogènes d'*Helicobacter pylori* et le virus du papillome humain (VPH). Le taux exceptionnellement élevé de cancer de l'oropharynx (chapitre 15) dans une grande partie du sous-continent indien et l'Asie du Sud est dû à la chique de bétel et de noix d'arec, souvent mélangés à du tabac. En revanche, on ne comprend pas encore pourquoi le carcinome épidermoïde de l'œsophage (chapitre 17) était extraordinairement commun jusqu'à la fin du XX<sup>e</sup> siècle dans les pays entourant la mer Caspienne. Cela a été attribué à une combinaison de graves carences nutritionnelles correspondant à un manque saisonnier de légumes et à la pratique de la déglutition du résidu carbonisé de pipes à opium. L'incidence de ce cancer a diminué rapidement au cours des 20 dernières années, avec l'amélioration de l'approvisionnement alimentaire. D'autres variations géographiques sont incomplètement comprises : la raison pour laquelle le cancer de l'ovaire (chapitre 24) est plus fréquent dans certains pays européens que dans d'autres, ou la façon dont la consommation de poisson salé peut interagir avec le virus d'Epstein-Barr (EBV) et la prédisposition génétique au cancer du nasopharynx (chapitre 15) dans le sud de la Chine et chez les Esquimaux d'Alaska et du Groenland.

Les variations géographiques et démographiques dans les risques de cancer sont constatées pour tous les cancers combinés, ainsi que pour des sites individuels. Un exemple extrême est celui des hommes afro-américains chez qui l'incidence cumulée de diagnostic de n'importe quel type de cancer est presque dix fois plus élevée que chez les hommes du même âge dans les régions de l'Inde. Ces grandes variations de risque global de cancer montrent que la variabilité géographique ne reflète pas simplement la substitution d'une forme de cancer par une autre, mais qu'elle affecte l'apparition de la maladie en général.

### Variation dans le temps

Les variations temporelles dans l'incidence ou la mortalité de certains cancers confirment l'importance des facteurs « environnementaux » potentiellement modifiables sur l'impact de la maladie. Par exemple, les grands changements dans la mortalité liée aux cancers de l'estomac et du poumon chez les hommes et les femmes aux États-Unis (fig. 2-1A et B) reflètent les changements dans l'exposition à des éléments extérieurs plutôt qu'une susceptibilité héréditaire. En 1930, aux États-Unis, le cancer gastrique était mortel et l'un des plus communs, comme c'était le cas du cancer de l'utérus (surtout cervical). La mortalité par ces cancers a diminué de façon spectaculaire au cours des 75 dernières années. La diminution globale du cancer de l'estomac (chapitre 17) reflète probablement le bénéfice inattendu de l'évolution de la conservation des aliments et de la réduction de la prévalence de l'infection à *H. pylori*. L'avènement de la réfrigération a augmenté la disponibilité des fruits et légumes frais et a diminué la dépendance aux aliments salés, fumés et marinés, tandis que des améliorations en matière d'hygiène et de logement ainsi que l'utilisation généralisée d'antibiotiques ont diminué la prévalence de l'infection chronique

à *H. pylori*. Les progrès réalisés dans la réduction de l'incidence et de la mortalité par cancer du col de l'utérus (chapitre 24) sont largement attribuables à l'introduction du test de Papanicolaou et à l'élimination précoce des lésions précancéreuses et cancéreuses. Nous avons déjà décrit la relation étroite entre les tendances mondiales de l'incidence du cancer du poumon (chapitre 16) et le tabagisme.

### Dépistage

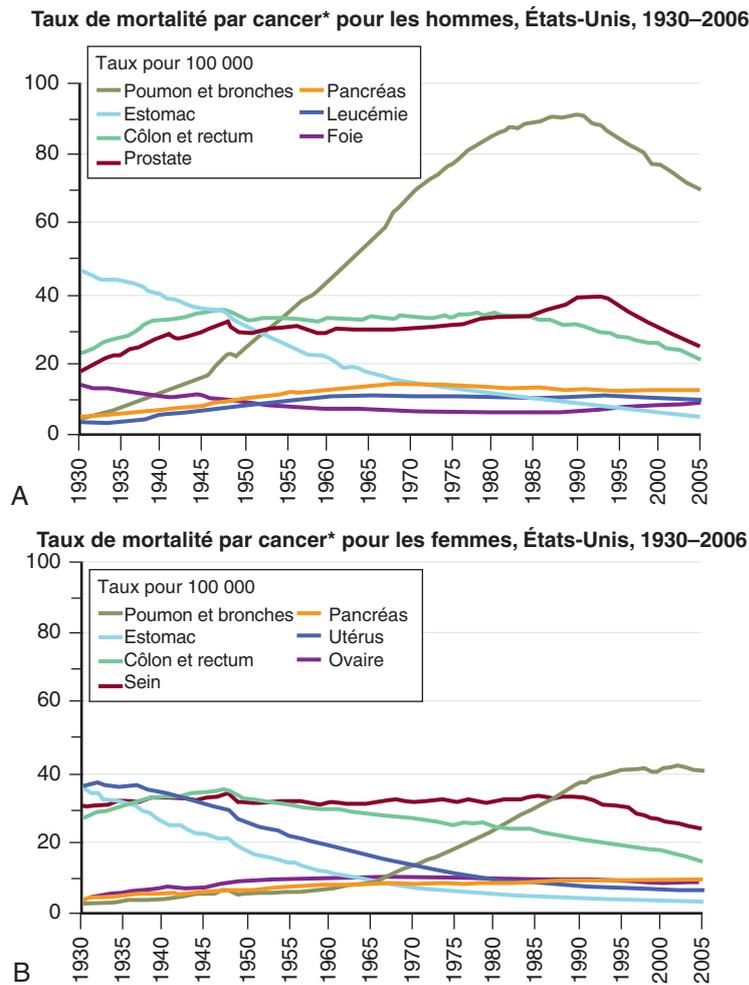
Les tendances de l'incidence de cancer sont plus difficiles à interpréter que les tendances de la mortalité, en particulier pour les cancers détectables par dépistage. L'introduction d'un nouveau test de dépistage peut donner l'impression d'une augmentation soudaine de l'incidence du cancer, en particulier lorsque le test détecte des tumeurs prévalentes, mais non diagnostiquées et qui, autrement, seraient passées inaperçues. Par exemple, une augmentation soudaine de l'incidence du cancer de la prostate (chapitre 26) aux États-Unis dans les années 1980 (fig. 2-2A) a coïncidé avec l'introduction du dépistage par dosage de la PSA. La tendance à la hausse s'est inversée après 1992 en raison de la saturation du dépistage chez les hommes âgés. La tendance à la hausse de l'incidence est depuis revenue à la hausse plus graduelle qui a prévalu avant l'introduction du test PSA. Même si l'impact a été considérablement inférieur à celui du dépistage de la PSA sur l'incidence du cancer de la prostate (voir fig. 2-2A), l'introduction du dépistage par mammographie au cours des années 1980 a contribué à l'augmentation de l'incidence du cancer du sein chez les femmes (voir fig. 2-2B). L'introduction de la mammographie a eu un impact beaucoup plus grand sur la détection du carcinome canalaire in situ (CCIS), qui n'est pas inclus dans les taux d'incidence, que du cancer du sein invasif.

L'introduction de nouveaux tests de dépistage complique aussi l'interprétation des tendances temporelles de *survie relative* chez les patients atteints d'un cancer (voir [tableau 2-1](#)). Le dépistage précoce du cancer avant que la tumeur n'ait été diagnostiquée autrement allonge apparemment la survie en exagérant ainsi les progrès réels. Ce biais du « temps d'avance au diagnostic », ou « phénomène de déplacement de l'origine », peut être difficile à séparer complètement de l'amélioration de la survie relative pour les tumeurs qui sont fréquemment diagnostiquées par dépistage, comme le cancer du sein et celui de la prostate, même dans les analyses qui stratifient en fonction du stade au moment du diagnostic. Les nouveaux tests de dépistage peuvent également modifier la diversité des cancers diagnostiqués en augmentant la détection de tumeurs indolentes qui peuvent ne pas être mortelles. Les progrès dans la caractérisation moléculaire des tumeurs pourraient finalement résoudre ce problème en fournissant des groupements plus homogènes de tumeurs pour lesquels on pourra mesurer la survie relative.

### Facteurs démographiques

#### Âge

L'incidence de la plupart des cancers augmente de façon exponentielle avec l'âge de 10 à 84 ans (fig. 2-3). L'âge est le plus grand facteur de risque de cancer. Plus des trois quarts (77 %) des cancers surviennent parmi 19 % environ de la population américaine âgée de 55 ans et plus. Cette augmentation



**Fig. 2-1. Taux de mortalité par cancer.** **A.** Tendances temporelles des taux de mortalité par cancer aux États-Unis, de 1930 à 2006, pour les hommes. **B.** Tendances temporelles des taux de mortalité par cancer aux États-Unis, 1930 à 2006, pour les femmes. \*Âge ajusté à la population américaine normale en 2000. (Données de l'U.S. Mortality Data 1960–2005, U.S. Mortality Volumes 1930–1959, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2008.)

liée à l'âge reflète l'évolution en plusieurs étapes de la cancérogenèse et le temps requis pour qu'une seule lignée cellulaire accumule toutes les mutations et les événements épigénétiques nécessaires à la transformation maligne (chapitre 4). La diminution apparente de l'incidence du cancer après 85 ans reflète le caractère incomplet des diagnostics de cancer chez les personnes âgées ainsi que le fait que les générations nées avant 1920 ont précédé le pic de tabagisme.

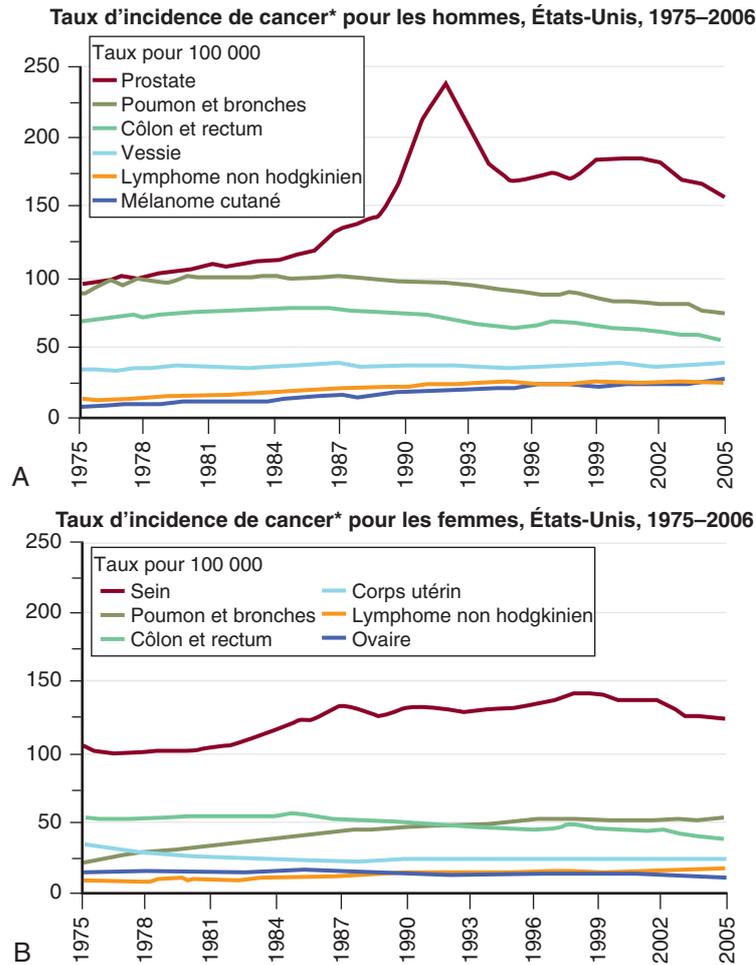
L'âge affecte les types de cancer ainsi que leur fréquence. Aux États-Unis, les cinq cancers mortels les plus courants avant 20 ans sont : la leucémie aiguë lymphoblastique, un cancer du cerveau ou d'autres composants du système nerveux, un cancer des os ou des articulations, un cancer du système endocrinien, un cancer des tissus mous. Chez les femmes âgées de 20 à 59 ans, le cancer du sein est le plus fréquent. À l'âge de 60 ans et plus, les quatre cancers les plus communs sont ceux du poumon et des bronches (chapitre 16), du sein (chapitre 23), de la prostate (chapitre 26) et du gros intestin (chapitre 18).

### Sexe

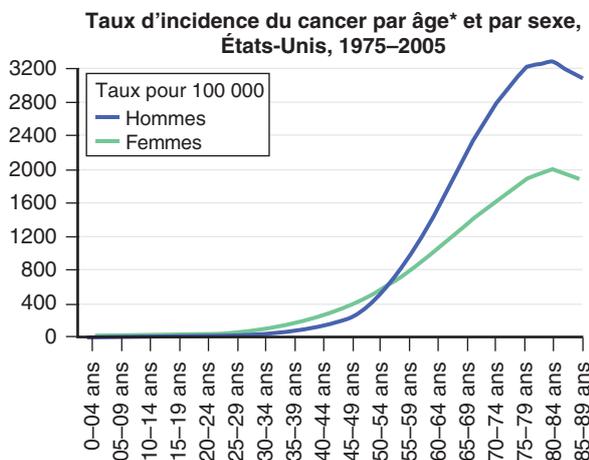
Pour la plupart des cancers qui touchent les deux sexes, l'incidence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, les exceptions étant les cancers du sein, de la thyroïde, de la vésicule biliaire et de l'anus. L'incidence de tous les cancers combinés est plus élevée chez les hommes, sauf dans la tranche d'âge de 30 à 54 ans, lorsque, en raison du cancer du sein, les femmes sont plus fréquemment atteintes (voir fig. 2-3). L'excédent masculin pour les cancers de l'oropharynx, de l'œsophage, du larynx, du poumon, du pancréas et du rein peut être imputé à une consommation plus élevée de tabac, d'alcool ou des deux. Pour d'autres cancers, comme ceux du cerveau, des cellules hématopoïétiques et de l'enfance, les raisons d'un risque plus élevé chez les hommes ne sont pas connues.

### Statut socioéconomique, race et ethnicité

L'incidence de la plupart des cancers, ainsi que la mortalité qui en résulte, est anormalement élevée chez les



**Fig. 2-2. Taux d'incidence de cancer.** **A.** Tendances temporelles des taux d'incidence de cancer ajustés pour le retard d'enregistrement, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), de 1975 à 2006, pour les hommes. **B.** Tendances temporelles des taux d'incidence du cancer ajustés pour le retard d'enregistrement, SEER, de 1975 à 2006, pour les femmes. \* Âge ajusté à la population normale des États-Unis en 2000 et résultats ajustés pour le retard d'enregistrement. (Données de Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Delay-Adjusted Incidence Database : SEER Incidence Delay-Adjusted Rates, 9 Registries, 1975–2005, National Cancer Institute, 2008.)



**Fig. 2-3. Taux d'incidence de tous les cancers combinés en fonction de l'âge et du sexe pour les neuf zones surveillées par le SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results).** \* Âge ajusté à la population normale des États-Unis en 2000. (Données de l'U.S. Mortality Data, National Center for Health Statistics.)

Afro-Américains. Les disparités raciales dans les taux de mortalité sont les plus manifestes pour les cancers de la prostate, de l'estomac, du larynx (hommes), du col de l'utérus et pour le myélome. Relativement peu d'études ont tenté de séparer l'impact des différences biologiques raciales des facteurs liés à la pauvreté et les effets de celle-ci sur l'éducation, les facteurs de risque et l'accès à des soins de qualité pour la prévention, la détection précoce et le traitement. Une accumulation de données suggère que les facteurs socioéconomiques sont responsables de la plupart de ces disparités. Par exemple, les femmes noires ont le taux de mortalité le plus élevé de cancer du sein parmi tous les groupes raciaux ou ethniques des États-Unis, alors que l'incidence est plus élevée chez les femmes blanches que chez les noires. Ce paradoxe s'explique probablement par le fait que les femmes noires bénéficient moins d'un diagnostic précoce du cancer du sein. Dans la population générale, la survie des femmes atteintes d'un cancer du sein est plus faible chez les femmes noires que chez les femmes blanches, mais il est similaire dans les hôpitaux militaires où les deux races ont un accès égal aux soins.

La survie relative est plus faible chez les Afro-Américains que chez les Blancs pour de nombreux autres cancers, notamment de la prostate, du col et du corps de l'utérus et du gros intestin.

D'autres groupes ethniques des États-Unis montrent également des incidences de cancer différentes. Par rapport aux Blancs, après ajustement pour l'âge, les taux d'incidence et de mortalité chez les Hispaniques sont plus élevés pour les cancers de la vésicule biliaire, de l'estomac et du col; chez les Indiens d'Amérique, les taux sont plus élevés pour le cancer de la vésicule biliaire, de l'estomac et du col utérin; chez les Américains d'origine japonaise, ils le sont plus pour les cancers de l'estomac et du foie; chez les Américains d'origine chinoise, ils le sont plus pour les cancers du nasopharynx, du foie et de l'estomac; les Hawaïens autochtones ont des taux de mortalité plus élevés par cancer du sein, de l'œsophage, du foie, du pancréas, du poumon et du col utérin; et les Américains d'origine philippine ont un risque plus faible de la plupart des cancers, sauf pour ceux de l'estomac, du foie, de la cavité buccale et de l'œsophage. On sait que beaucoup de ces différences ethniques reflètent des différences dans le tabagisme, les régimes alimentaires, l'exposition aux infections ou l'accès aux soins médicaux. Des recherches sont nécessaires pour que l'on trouve des interventions concrètes susceptibles de réduire ces disparités.

### Causes du cancer

Alors que les maladies infectieuses sont définies par l'exposition à un micro-organisme spécifique, les maladies chroniques telles que le cancer peuvent avoir de multiples causes, aucune d'entre elles n'étant nécessaire ou suffisante pour que la maladie se développe (voir [tableau 2-2](#)). Par exemple, le tabagisme est la principale cause de cancer du poumon, mais il n'est ni nécessaire ni suffisant pour que la maladie survienne. Environ 10 à 15 % des cancers du poumon surviennent chez des personnes qui n'ont jamais fumé activement, et un cancer du poumon se développe chez seulement environ 20 % des fumeurs de cigarettes à long terme.

### Tabac

L'exposition au tabac est la principale cause de cancer aux États-Unis. La fumée du tabac contient plus de 4 000 produits chimiques, dont au moins 40 sont connus pour être cancérigènes chez les humains, les animaux ou les deux. Toutes les formes de tabagisme peuvent causer le cancer. La cigarette cause le cancer des lèvres, de la cavité buccale, des fosses nasales, des sinus paranasaux, du pharynx (nasal, oral et hypopharynx), du larynx, du poumon, de l'œsophage (épidermoïde et adénocarcinome), de l'estomac, du côlon et du rectum, du pancréas, du foie, du rein (adénocarcinome et bassinot), de la vessie, du col utérin, ainsi que la leucémie myéloïde. La fumée ambiante, dite du tabagisme passif, contient un mélange de cancérigènes qui est semblable à celle du tabagisme actif, mais à des concentrations variables. Chaque année aux États-Unis, le tabagisme passif cause environ 3 000 décès par cancer du poumon et 30 000 à 40 000 décès par maladie cardiaque.

### Alimentation, obésité, inactivité physique

D'autres déterminants importants et modifiables des risques de cancer sont les habitudes alimentaires, l'inactivité physique et l'obésité. Environ un tiers des décès par cancer aux États-Unis sont attribués à des facteurs nutritionnels. L'obésité, l'inactivité physique et un excès d'apport calorique par rapport aux dépenses d'énergie sont des facteurs de risque avérés de plusieurs types de cancer. L'obésité prédispose au cancer de l'endomètre, du rein, du sein (chez les femmes ménopausées, mais pas chez les femmes non ménopausées), de l'œsophage, du côlon (en particulier chez les hommes) et de la vésicule biliaire (en particulier chez les femmes). Des données plus limitées suggèrent que l'obésité pourrait également augmenter le risque de cancer du foie, du pancréas et de l'estomac ainsi que de certains cancers hématopoïétiques. Une consommation excessive d'alcool est une cause établie de cancer de l'oropharynx, du larynx, de l'œsophage et du foie; même une consommation modérée augmente le risque de cancer du sein. L'importance d'autres composants spécifiques de l'alimentation sur le risque de cancer dans les populations occidentales est plus controversée. Les données les plus solides concernent le risque accru de cancer du côlon chez les personnes qui ont un apport insuffisant d'acide folique ou une consommation excessive de viande rouge telle quelle ou sous forme de préparations.

### Agents infectieux

On estime qu'environ 17 % des cas de cancer dans le monde sont imputables à des agents infectieux. Ce pourcentage est plus élevé dans les pays en développement (26 %) que dans les pays développés (7,2 %). Les virus qui causent un cancer chez les humains comprennent le VPH, le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC), l'EBV, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'herpèsvirus humain de type 8. Les virus augmentent le risque de cancer par divers mécanismes, notamment en agissant directement sur l'ADN, en favorisant le développement tumoral par l'inflammation chronique (VPH, VHB, VHC), ou par la suppression d'éléments propres au système immunitaire (par exemple le VIH) (chapitre 4).

*H. pylori*, qui est la seule bactérie connue capable de causer un cancer, est une bactérie spiralee à Gram négatif qui colonise la couche muqueuse de l'estomac. L'inflammation chronique causée par les souches d'*H. pylori* qui expriment la protéine CagA (*cytotoxin-associated gene-A*), de 128 kD, favorise le développement d'ulcère gastrique, de cancer de l'estomac et de lymphome gastrique du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) (chapitre 17). Les infections parasitaires connues pour augmenter le risque de cancer comprennent *Schistosoma haematobium* (cancer de la vessie) et les douves du foie telles que *Clonorchis sinensis* et *Opisthorchis viverrini* (cancer des voies biliaires, chapitre 21).

### Radiation ionisante

Un rayonnement ionisant, quel qu'il soit, rayons X ou gamma ou de tout autre nature, est le facteur cancérigène humain le plus largement étudié. Les leucémies et les cancers du sein, chez la femme, ainsi que de la thyroïde sont le plus étroitement associés à une irradiation, bien que celle-ci prédispose

Tableau 2-2 Sélection de causes connues de cancer et tissus ou organes concernés\*

<b>Tabac</b>	
Tabagisme actif et passif	Sites multiples : voir texte
Tabac à mâcher (tabac à priser, à chiquer)	Cavité buccale, pancréas
<b>Nutrition, obésité, inactivité physique et contaminants alimentaires</b>	
Aflatoxines	Foie
Alcool	Bouche, pharynx, larynx, œsophage, sein <sup>†</sup> , foie <sup>†</sup>
Inactivité physique	Côlon, sein
Obésité	Sites multiples : voir texte
Poisson salé chinois <sup>†</sup>	Nasopharynx
<b>Médicales</b>	
<b>Chimiothérapie</b>	
Chlorambucil	Leucémie aiguë non lymphocytaire
Cyclophosphamide	Vessie, leucémie
Melphalan	Leucémie aiguë non lymphocytaire
Méthyl-CCNU®, Myléran®, Thiotépa®	Leucémie
<b>Radiothérapie (voir Radiation ionisante)</b>	
<b>Hormones</b>	
Diéthylstilbestrol	Sein, endomètre, col de l'utérus, vagin, testicules
Estrogènes	Endomètre, sein
Tamoxifène	Endomètre (réduit le risque de cancer du sein)
<b>Autres médicaments</b>	
Azathioprine	Lymphome non hodgkinien, peau, foie, mésoenchyme
Chlornaphazine <sup>†</sup>	Vessie
Ciclosporine	Lymphome, peau
Mélanges analgésiques contenant de la phénacétine	Rein, vessie
Méthoxsalène avec thérapie aux ultraviolets A (PUVA)	Peau
<b>Agents infectieux</b>	
<b>Virus</b>	
Hépatite B et hépatite C	Foie
Herpèsvirus humain 8	Sarcome de Kaposi, lymphomes
Papillomavirus humain	Col de l'utérus, vulve, vagin, pénis, anus, cavité buccale, oropharynx, amygdales
Virus de l'immunodéficience humaine	Sarcome de Kaposi, lymphome de Hodgkin, lymphome non hodgkinien
Virus d'Epstein-Barr	Lymphome non hodgkinien (lymphome de Burkitt), lymphome de Hodgkin, nasopharynx
Virus T-lymphotrope humain	Leucémie
<b>Bactéries</b>	
<i>Helicobacter pylori</i>	Estomac
<b>Parasites</b>	
Douves du foie ( <i>Clonorchis sinensis</i> et <i>Opisthorchis viverrini</i> )	Canal biliaire, foie
<i>Schistosoma haematobium</i>	Vessie
<b>Radiation</b>	
<b>Radiation non ionisante</b>	
Lampes solaires ou bains de soleil	Peau, yeux
Rayonnement solaire ultraviolet à large spectre	Peau

(Suite)

Tableau 2-2 Suite

<b>Radiation ionisante</b>	
Rayons X et gamma	Leucémie, thyroïde, sein, poumon
Radium	Sarcome osseux
Radon	Poumon
Dioxyde de thorium	Foie, leucémie, os
Neutrons	Leucémie, thyroïde, sein, poumon
<b>Produits chimiques professionnels et environnementaux</b>	
4-aminobiphényl	Vessie
Asbeste	Voies respiratoires, mésothéliome pleural et péritonéal
Benzène	Leucémie myéloïde aiguë
Benzidine et colorants	Vessie
Béryllium et ses composés	Poumon
1,3-butadiène	Systèmes lymphatique et hématopoïétique
Cadmium et ses composés	Poumon, prostate, rein, vessie
Bis(chlorométhyl) éther et chlorométhyl éther méthylique de qualité technique	Poumon
Chlorure de vinyl	Foie, cerveau, poumon, systèmes lymphatique et hématopoïétique
Composés de nickel	Poumon, nez
Composés du chrome hexavalent	Poumon, cavité nasosinusienne
Composés inorganiques de l'arsenic	Peau, poumon, tube digestif, foie, vessie, rein, systèmes lymphatique et hématopoïétique
Cristaux de silice	Poumon
Dioxine	Poumon, lymphome non hodgkinien
Émissions de four à coke	Peau, voies respiratoires, reins, vessie
Érionite	Mésothéliome, poumon
Formaldéhyde <sup>†</sup>	Nasopharynx
Gaz moutarde	Voies respiratoires
Goudron de houille et brai de houille	Peau, scrotum, poumon, vessie, rein, tractus digestif, leucémie
Huiles minérales (non traitées et traitées légèrement)	Peau, tractus gastro-intestinal, nez et sinus, scrotum, vessie
2-naphthylamine	Vessie
Oxyde d'éthylène	Leucémie, estomac
Poussière de bois	Cavité nasale, sinus paranasaux
Suie	Scrotum, peau, poumon, prostate, vessie, systèmes hématopoïétique et lymphatique
Vapeurs inorganiques fortement acides contenant de l'acide sulfurique	Larynx, poumon

\* Tableau adapté à partir des listes établies par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) et le National Toxicology Program (NTP).

† Classé comme carcinogène par le CIRC, mais pas par le NTP.

aussi aux cancers du poumon, de l'œsophage, de l'estomac, du côlon, du cerveau et de la vessie ainsi qu'au myélome. Le risque de développement d'un cancer par les rayonnements ionisants ne dépend pas seulement d'un effet cumulatif des expositions, mais aussi de l'intensité, de la fréquence et de la nature de l'irradiation ainsi que de l'âge auquel elle a lieu. L'exposition des enfants dans le cadre de traitements médi-

caux ou à la suite des retombées des bombes atomiques ou d'accidents nucléaires augmente principalement le risque de leucémie et de cancer de la thyroïde. Les filles exposées au rayonnement pendant l'adolescence et au début de l'âge adulte sont prédisposées au cancer du sein plus que les femmes exposées plus tard dans la vie. Les isotopes radioactifs tels que l'iode-131, le radium-224, -226, -236, et le phosphore-32

se concentrent respectivement dans la thyroïde, les os et la moelle osseuse; ils irradient alors fortement les tissus radio-sensibles voisins. Le radon-222, un produit de désintégration radioactive naturelle de l'uranium-238, s'est avéré causer des cancers du poumon tout d'abord dans le cadre d'études des maladies professionnelles chez des mineurs d'uranium fortement exposés. Le gaz radon est également un contaminant commun des sous-sols des habitations et des espaces souterrains non ventilés, mais à des concentrations beaucoup plus faibles. L'exposition aux rayonnements ultraviolets du soleil et des cabines de bronzage est la principale cause de mélanome ainsi que des carcinomes épidermoïdes et basocellulaires. On pense que les rayonnements non ionisants, comme les champs électromagnétiques des téléphones portables, ne sont pas une cause de cancer, car l'énergie qui est transmise aux tissus est trop faible pour endommager l'ADN. Cependant, en raison de l'utilisation généralisée de ces téléphones, les recherches dans ce domaine se poursuivent activement.

### Risques iatrogènes

De nombreuses interventions médicales diagnostiques et thérapeutiques s'avèrent augmenter le risque de cancer, soit directement comme agents cancérogènes chimiques ou physiques, soit indirectement par suppression des réponses immunitaires. Des agents alkylants et d'autres agents cytotoxiques servant au traitement du cancer augmentent le risque de développement d'un cancer secondaire, comme c'est le cas de la radiothérapie. Le traitement hormonal substitutif augmente le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées. Le tamoxifène augmente le risque de cancer de l'endomètre, même si ce risque est compensé par la réduction du cancer du sein chez les femmes à haut risque. La thérapie des femmes enceintes avec le diéthylstilbestrol a été interrompue en raison de l'augmentation de l'incidence du cancer vaginal à cellules claires que les filles de ces femmes développaient au cours de l'adolescence. Les immunosuppresseurs utilisés pour prévenir le rejet des greffes et les maladies auto-immunes augmentent le risque de certains lymphomes (lymphomes non hodgkiniens à cellules B), du sarcome de Kaposi, du mélanome malin et du cancer du foie. Le recours répété à des procédés diagnostiques, comme la tomodensitométrie corps entier, expose de manière substantielle aux rayonnements, alors que les effets potentiels à long terme reçoivent étonnamment peu d'attention.

### Cancérogènes professionnels et environnementaux

L'exposition professionnelle a malheureusement servi de signal d'alarme pour un grand nombre d'agents cancérogènes industriels reconnus, en particulier dans les lieux de travail où une exposition forte et prolongée a causé des ensembles inhabituels de formes rares de cancers. Par exemple, le cancer du scrotum chez les ramoneurs de Londres, l'ostéosarcome de la mâchoire chez les ouvriers exposés au radium lorsqu'ils peignaient les cadrans de montres, le mésothéliome chez les travailleurs maniant l'amiante et l'angiosarcome du foie chez les travailleurs exposés à des produits chimiques comme le monomère de chlorure de vinyle ont démontré la cancérogénicité respective du goudron de houille, du radium, de l'amiante et du monomère de chlorure de vinyle. Dans d'autres cas, l'augmentation du risque de cancers courants a été suf-

fisamment évidente pour être détectée par des études épidémiologiques portant sur plusieurs milliers de travailleurs. Les exemples comprennent l'arsenic, l'amiante, le béryllium, le bis(chlorométhyl) éther, le cadmium, le chrome (hexavalent), le goudron de houille, les émissions des fours à coke, le nickel, les hydrocarbures aromatiques polycycliques et le radon.

### Qu'est-ce qui constitue une « preuve » de causalité ?

Dans les études des maladies chroniques (non infectieuses), les débats philosophiques et scientifiques ont été vifs sur ce qui constitue une « preuve » de causalité. Lorsque des décisions politiques concernent des expositions jugées nuisibles, les données épidémiologiques seules sont souvent considérées comme suffisantes pour justifier des mesures de protection. Il est contraire à l'éthique de proposer des essais cliniques randomisés pour confirmer que le tabagisme prédispose au cancer du poumon, que les rayonnements ionisants provoquent la leucémie ou que le VPH cause le cancer du col de l'utérus. En outre, dans ces exemples, les éléments de preuve observationnelle sont si forts que les résultats des études épidémiologiques peuvent être considérés comme pratiquement irréfutables. Dans d'autres cas, surtout lorsque l'exposition en question est difficile à mesurer et que l'association observée est plus faible, on doit fonder son jugement sur la causalité en tenant compte du poids des données probantes et de toutes les informations potentiellement pertinentes issues d'études observationnelles, cliniques, expérimentales et de base.

On peut conclure qu'une association est causale lorsque certaines des conditions suivantes sont rencontrées.

1. L'association est forte (plus le risque relatif est élevé, plus une relation causale est vraisemblable).
2. Le risque augmente ou diminue avec l'exposition selon une relation dose-effet.
3. Les résultats d'études multiples sont cohérents, alors que les chercheurs, les populations et les modalités des analyses ont été différents.
4. L'exposition ou la cause précède le début de la maladie.
5. Il est biologiquement plausible que l'exposition puisse provoquer la maladie.
6. L'association est spécifique entre l'exposition et une maladie unique.
7. Les résultats épidémiologiques sont cohérents avec des informations provenant d'autres types de recherche et d'autres études épidémiologiques.

Des listes et commentaires sur des substances connues ou suspectées d'être cancérogènes pour l'homme sont établis par le National Toxicology Program (NTP) et par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), une branche de l'Organisation mondiale de la santé (voir [tableau 2-2](#)). Le CIRC classe les expositions dans l'une des quatre catégories suivantes : (1) « données probantes suffisantes » de cancérogénicité chez l'homme (selon l'avis du groupe de travail, le hasard, les biais et la confusion peuvent être exclus avec une certitude raisonnable); (2) « données probantes limitées » de cancérogénicité (un lien de causalité entre l'agent et le risque de cancer chez les humains est plausible, mais le hasard, les biais et la confusion ne peuvent être exclus avec une certitude raisonnable); (3) « données probantes insuffisantes » de cancérogénicité (la cohérence ou la puissance statistique

des études disponibles sont de qualité insuffisante pour permettre de conclure à la cancérogénicité de l'agent, ou aucune donnée sur la cancérogénicité chez l'homme n'est disponible); (4) « données probantes suggestives d'absence d'activité cancérigène » (plusieurs études d'utilisation ou d'exposition adéquates fournissent des résultats cohérents indiquant l'absence de risque de cancer quel que soit le site, les conditions et les niveaux d'exposition). Le NTP n'utilise que deux catégories de risque : « connu pour être cancérigène pour l'homme » et « pouvant raisonnablement être considéré comme cancérigène pour l'homme. »

## Directions futures

Une avancée passionnante dans l'épidémiologie du cancer consiste en l'intégration des connaissances de la biologie moléculaire et de la génétique dans des études de populations à grande échelle afin d'examiner comment l'interaction de la susceptibilité génétique héréditaire (la nature) avec l'exposition après la conception (culture) influence le risque qu'un individu développe un cancer. Actuellement, pour quelques cas cliniques, des informations sur les polymorphismes génétiques héréditaires servent à la sélection et à la posologie de certains médicaments utilisés en chimiothérapie ou pour d'autres types de traitements. Jusqu'à présent, il a été difficile d'identifier des exemples bien établis d'interactions entre gènes et environnement

qui affectent le risque de cancer. La raison principale en est la nécessité de disposer d'une technologie de génotypage rapide et applicable à des dizaines de milliers de personnes; or, celle-ci n'est devenue que récemment disponible et financièrement abordable. Les progrès de la protéomique, de la métabolomique et de l'épigénétique permettront bientôt l'identification de marqueurs précoces et de facteurs intermédiaires qui affectent le développement des tumeurs. Ceux-ci pourront alors fournir des cibles thérapeutiques et permettre d'influencer le développement ou l'évolution de cancers; ce sera comme la recherche cardiovasculaire, qui a identifié des anomalies lipidiques et l'hypertension en tant qu'états intermédiaires modifiables dans les maladies cardiaques.

## Lectures suggérées

- International Agency for Research on Cancer website. <http://www.iarc.fr>. Ce site Internet, consulté le 4 février 2011, dresse une liste des nombreuses sources d'informations sur le cancer proposées par l'Organisation mondiale de la santé.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; **60** : 277-300. Cet article montre une diminution continue, amorcée dès 1990, de la mortalité liée au cancer.
- García M, Jemal A, Ward EM, et al. *Global cancer facts and figures 2010*. Atlanta, GA : American Cancer Society. <http://ntp.niehs.nih.gov>. Ce site Internet, consulté le 4 février 2011, présente des données statistiques internationales.
- National Toxicology Program website. Department of Health and Human Services. <http://ntp-server.niehs.nih.gov>. Ce site Internet, consulté le 4 février 2011, dresse une liste des substances connues, ou considérées « raisonnablement », comme cancérigènes.

# Génétique du cancer

Henry T. Lynch et C. Richard Boland

(Chapitre 184, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## Le cancer est une maladie génétique

Le cancer est causé par des altérations géniques. De nombreux gènes sont impliqués dans le processus, et l'éventail des mécanismes par lesquels les gènes peuvent être modifiés est vaste. Les altérations génétiques sont spécifiques de la tumeur, mais il existe des caractéristiques communes aux gènes qui causent le cancer. En outre, il faut examiner individuellement les différences entre des mutations somatiques (observées dans les tumeurs, mais pas dans le reste du corps) et des mutations germinales (héritées, et présentes dans chaque cellule du corps).

Les *oncogènes* sont des gènes cellulaires normaux qui participent à la stimulation des voies de croissance et deviennent anormalement activés en cas de cancer. L'activation peut survenir de plusieurs façons. Des mutations ponctuelles peuvent rendre les protéines correspondantes indifférentes aux signaux de régulation négative, comme dans le cas de la mutation de *KRAS*. Le facteur de transcription *MYC* est souvent activé par amplification du nombre de copies, ou il peut être mis sous le contrôle d'un promoteur inapproprié, ce qui donne le même résultat. Dans le cas de la mutation *BCR-ABL*, ubiquitaire dans certaines leucémies, une translocation chromosomique relocalise un promoteur actif dans les cellules myéloïdes dans une position qui entraîne la production non régulée d'une tyrosine kinase stimulant la prolifération.

Les *gènes suppresseurs de tumeurs* inhibent normalement la croissance cellulaire ou favorisent la différenciation cellulaire, et sont inactivés en cas de cancer. Puisque les humains naissent avec deux copies de chaque gène (sauf les chromosomes X et Y chez les hommes), il faut deux lésions ou « *hits* » pour libérer la cellule de l'activité régulatrice exercée par ces gènes. Les gènes suppresseurs de tumeur fournissent la base conceptuelle de la plupart des formes héréditaires de prédisposition au cancer. La personne touchée est née avec une mutation d'un allèle de la « lignée germinale », présent dans chaque cellule du corps. Le cancer survient dans une lignée cellulaire spécifique lorsque l'autre allèle est victime d'une mutation « somatique » inactivatrice, qui représente le deuxième *hit*. Des exemples de gènes

suppresseurs de tumeurs comprennent les gènes *Rb*, *p53*, *p16*, inactivés dans certains cancers.

Les *gènes de réparation de l'ADN* jouent un rôle important dans le cancer. Il en existe de plusieurs types, chacun propre à une ou plusieurs variétés de dommages. Lorsque ces gènes sont inactivés, la cellule concernée devient facilement mutable, avec ensuite de nombreuses mutations somatiques dans les gènes cibles, notamment des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs, ce qui conduit au cancer. Des états de réparation défectueuse de l'ADN ont fourni une explication supplémentaire pour certaines maladies héréditaires. Les systèmes de réparation d'ADN inactivés en cas de cancer comprennent le système de réparation des mésappariements de l'ADN appelé MMR (*mismatch repair*), impliqué dans le syndrome de Lynch ; le système de réparation par excision de base, qui mène à une forme autosomique récessive de la polypose familiale appelée polypose associée au *MYH* ; et la réparation par excision de nucléotide, cause du xeroderma pigmentosum, une maladie autosomique récessive.

## Syndromes cancéreux héréditaires

Le concept du gène suppresseur de tumeur explique pourquoi une personne peut être prédisposée au cancer lorsqu'un allèle est muté dans chaque cellule ; la probabilité que certaines cellules finiront par perdre les deux copies du gène augmente considérablement, ce qui serait statistiquement peu probable sans une mutation germinale. En fait, des mutations germinales dans les suppresseurs de tumeur mentionnés précédemment, *Rb*, *p53* et *p16*, causent respectivement le rétinoblastome familial, le syndrome de Li-Fraumeni et le syndrome FAMMM (*familial atypical multiple-mole melanoma*).

Les mutations germinales des gènes de réparation de l'ADN créent des tableaux cliniques plus complexes. En cas de cancer du côlon sans polypose héréditaire, aussi connu sous le nom de syndrome de Lynch, la forme héréditaire du cancer colorectal (CCR) la plus fréquente, qui représente environ 3 % de l'incidence du CCR, une mutation germinale se produit dans un allèle d'un gène de réparation des mésappariements de l'ADN

(*MSH2*, *MLH1*, *MSH6* ou *PMS2*), et la perte de l'autre allèle rend une cellule incapable de réparer des mésappariements de l'ADN et donc la prédispose aux mutations, qui s'accumulent dans les gènes régulateurs de croissance, ce qui provoque le cancer. (Il existe de rares cas dans lesquels les mutations touchent les deux allèles des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN, ce qui cause un déficit constitutionnel et une diathèse cancéreuse pédiatrique.) Plus récemment, il a été découvert qu'une délétion dans le gène *EpCAM* (précédemment appelé *TACSTD1*), en amont de *MSH2*, peut réduire au silence *MSH2*, ce qui provoque un syndrome de Lynch sans mutation dans le gène *MSH2* lui-même. Ainsi, le syndrome de Lynch est hérité de manière mendélienne dominante classique, mais les cancers ne se développent qu'après la mutation du second allèle; la maladie est dès lors récessive au niveau tissulaire. Un défaut constitutionnel de réparation par excision de base, appelé polyposse associée à *MUTHY*, peut être causé par des mutations bialléliques dans les gènes *MUTHY*; ces patients développent de multiples adénomes colorectaux et sont fortement prédisposés au CCR. De même, le défaut constitutionnel de réparation par excision de nucléotides cause le xeroderma pigmentosum; ces patients sont incapables de tolérer la lumière du soleil, même de très faible intensité, car le complexe enzymatique nécessaire à la réparation des altérations de l'ADN causées par les ultraviolets est défectueux. Ces deux affections sont classiquement récessives, et l'état de porteur monoallélique n'augmente pas significativement le risque de cancer.

## Diagnostic des syndromes de cancer familial

Le médecin généraliste, en suspectant un syndrome familial de prédisposition au cancer, est souvent le premier à appliquer, dans sa pratique clinique, la génétique tumorale. Ce n'est pas en connaissant la fonction du gène qu'il serait possible de prédire quelles sont les mutations qui causent des cancers familiaux. Les diagnostics dépendent de la reconnaissance du tableau clinique et des liens avec des mutations connues. La suspicion d'un syndrome familial doit aboutir à des examens plus poussés chez les patients et les familles concernés, les objectifs étant un dépistage efficace et des recommandations thérapeutiques. Voici quelques-uns des cancers familiaux les plus courants :

- cancers héréditaires du sein et des ovaires (syndrome CHSO) associés à des mutations de *BRCA1/BRCA2*;
- syndrome de Lynch, causé par le défaut de réparation des mésappariements de l'ADN et responsable de divers types de cancer, notamment colorectal, endométrial, ovarien, gastrique, pancréatique, etc.;
- syndrome de Li-Fraumeni lié à des mutations du gène *p53* à la base de sarcome, de cancer du sein, de tumeur cérébrale, de leucémie, de lymphome et de cancer du cortex surrénalien;
- syndromes des néoplasies endocriniennes multiples (2a et 2b) dus à des mutations du proto-oncogène *RET*, caractérisés par un carcinome médullaire de la thyroïde et un phéochromocytome;
- syndrome des nævus atypiques ou syndrome FAMMM (*familial atypical multiple-mole melanoma*) dû à une

mutation de *CDKN2A* (*p16*), responsable de mélanome et de cancer du pancréas;

- cancer gastrique diffus héréditaire et cancer lobulaire du sein, causés par une mutation de *CDH1*;
- polypes adénomateux multiples du côlon et CRC, associés à des mutations du gène *APC* dans la polyposse adénomateuse familiale (PAF), ou des mutations bialléliques dans le gène *MUTHY* dans la polyposse associée à *MUTHY*.

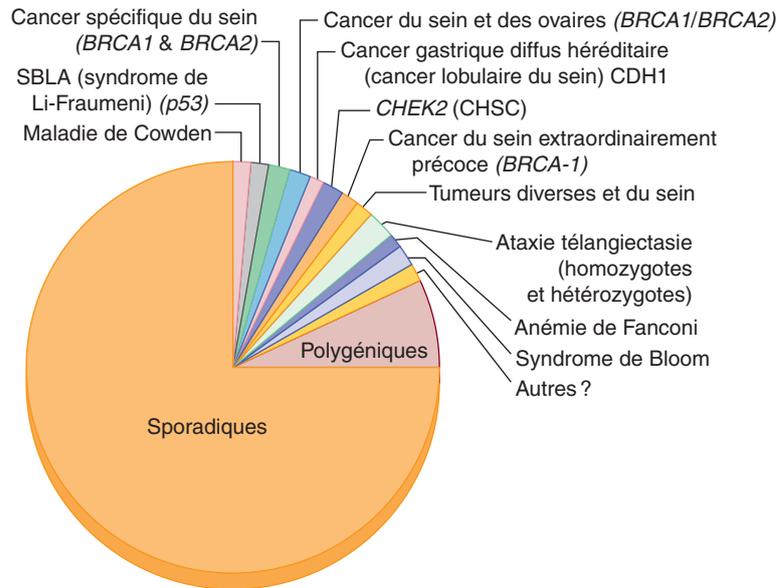
Comme le montrent les figures 3-1 et 3-2, le diagnostic différentiel est très complexe pour des cancers courants, comme ceux du sein et du CCR. Idéalement, le pedigree de la famille portera sur trois générations au minimum. Il doit intégrer tous les cancers, quels qu'en soient les sites anatomiques, l'âge de leur apparition et les données anatomopathologiques. Les personnes âgées auront souvent dépassé l'âge de risque de cancer et offriront dès lors plus d'informations génétiques. Il faut également inclure des caractéristiques phénotypiques non cancéreuses pertinentes comme les pigmentations péri-buccales du syndrome de Peutz-Jeghers, les adénomes coliques multiples de la PAF, les nombreux nævus atypiques dans le syndrome FAMMM, et la présence d'adénomes sébacés, de carcinomes sébacés ou de kératoacanthomes multiples dans le syndrome de Muir-Torre, une variante du syndrome de Lynch.

Adresser le patient à un généticien médical ou à un centre de cancer héréditaire peut être indiqué à tout moment, en fonction de l'expertise individuelle du médecin ainsi que des ressources dont il dispose. Lors de ce transfert, les principaux résultats des examens médicaux, génétiques et généalogiques seront mis à la disposition du centre avec l'autorisation écrite du patient. Dans tous les syndromes potentiels de cancer héréditaire, il est essentiel de déterminer qui doit être testé. Malheureusement, même quand un patient a des antécédents familiaux très suggestifs de cancer et serait un candidat au test d'ADN pour recherche d'une mutation responsable de cancer, la fréquence des demandes de telles analyses est faible. Beaucoup de médecins sont intimidés par la profusion des gènes liés au cancer, les complexités liées à la commande des tests et par leur interprétation. Par conséquent, de nombreux patients ne reçoivent pas l'information essentielle, alors qu'elle est dorénavant disponible.

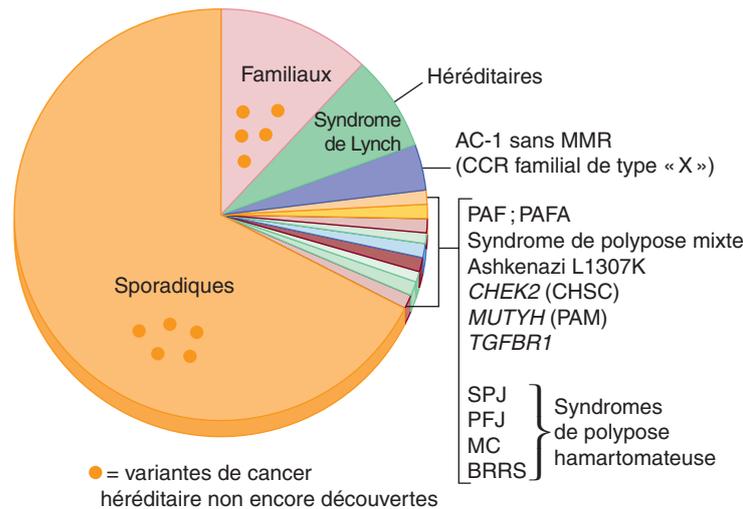
Le candidat idéal pour un premier dépistage génétique est le patient atteint d'un syndrome cancéreux précoce, de descendance en ligne directe; il sera en effet le plus susceptible de porter une mutation pathogène familiale. Si celle-ci peut être identifiée chez un porteur probable du syndrome, il est alors possible pour les autres membres à risque de la famille de subir un test de recherche de mutation spécifique. Le diagnostic génétique initial peut être limité par des considérations techniques, mais une fois que la mutation est identifiée chez le propositus, les tests de confirmation sont moins chers et ont une sensibilité et une spécificité proches de 100 % lorsqu'ils sont effectués par le même laboratoire de référence.

## Utilisation de la génétique dans le traitement du cancer

Les résultats de la recherche de mutations somatiques peuvent fournir des informations sur le pronostic et les réponses potentielles aux traitements, par exemple l'utilisation du trastuzumab dans un cancer du sein exprimant



**Fig. 3-1. Schéma illustrant l'hétérogénéité des cancers du sein.** CHSC = cancers héréditaires du sein et du côlon ; SBLA = sarcome, tumeurs du sein et du cerveau, leucémie, cancer du larynx et du poumon et carcinome du cortex surrénalien (pour *sarcoma, breast, leukemia and adrenal gland syndrome* en anglais). (Source : Lynch HT, Fitzgibbons RJ Jr, Lynch JF *Heterogeneity and natural history of hereditary breast cancer*. Surg Clin North Am. 1990; 70 : 753.)



**Fig. 3-2. Graphique représentant la forte hétérogénéité génotypique et phénotypique des cancers colorectaux héréditaires.** AC-1 = Critères d'Amsterdam ; BRRS = syndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley ; CCR = cancer colorectal : CHSC = cancers héréditaires du sein et du côlon ; MC = maladie de Cowden ; MMR = mésappariements de l'ADN (*mismatch repair*) ; PAF = polypose adénomateuse familiale ; PAFA = polypose adénomateuse familiale atténuée ; PAM = polypose associée à *MUTYH* ; PFJ = polypose familiale juvénile ; SPJ = syndrome de Peutz-Jeghers ; TGFB1 = récepteur de type 1 du TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ). (Adapté de Lynch HT, Riley BD, Weissman SM, et al. *Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma [HNPCC] and HNPCC-like families : problems in diagnosis, surveillance, and management*. Cancer. 2004; 100 : 53–64.)

fortement *HER2*. Il est connu que le phénotype du cancer du sein associé à une mutation du gène *BRCA1* est différent de celui du cancer du sein sporadique, alors que le cancer du sein associé à une mutation de *BRCA2* est similaire à celui des tumeurs sporadiques. Toutefois, on ignore encore comment ces différences pourraient affecter le traitement. De même, les CCR montrant une instabilité microsatellitaire ne répondent pas favorablement au 5-fluorouracile utilisé comme adjuvant. L'imatinib est efficace dans le traitement de certains cancers, y compris la leucémie myé-

loïde chronique et les tumeurs stromales gastriques, qui partagent des mutations activatrices d'une tyrosine kinase. Enfin, le profilage génétique et les recherches de polymorphismes mononucléotidiques sont à l'étude comme moyens d'identification des formes de plus en plus nombreuses de prédisposition au cancer. Les analyses de liaison sur tout le génome fournissent une surabondance de nouvelles informations sur les risques, et sont susceptibles d'ouvrir des pistes pour le développement de traitements personnalisés du cancer.

## Lectures suggérées

- Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; **138** : 2073–87. *Revue scientifique.*
- Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; **11** : 9–22. *Revue portant sur l'hétérogénéité tumorale, le concept de champ de cancérisation et la pathogénie moléculaire.*
- McDermott U, Downing JR, Stratton MR. Genomics and the continuum of cancer care. *N Engl J Med* 2011; **364** : 340–50. *Revue.*
- Milne RL, Antoniou AC. Genetic modifiers of cancer risk for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Ann Oncol* 2011; **22** : i11–7. *Revue fondée sur l'analyse de liaison sur tout le génome.*
- Park YJ, Claus R, Weichenhan D, et al. Genome-wide epigenetic modifications in cancer. *Prog Drug Res* 2011; **67** : 25–49. *Revue sur l'usage potentiel de la méthylation de l'ADN pour la détection de la maladie et le pronostic.*
- Plon SE, Cooper HP, Parks B, et al. Genetic testing and cancer risk management recommendations by physicians for at-risk relatives. *Genet Med* 2011; **13** : 148–54. *Revue.*
- Taylor BS, Ladanyi M. Clinical cancer genomics : how soon is now? *J Pathol* 2011; **223** : 318–26. *Revue des altérations germinales et somatiques de l'ADN.*

# Biologie du cancer

Jeffrey A. Moscow et Kenneth H. Cowan

(Chapitre 185, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## Biologie génétique du cancer

Le cancer est une maladie génétique acquise (chapitre 3). Des modifications génétiques spontanées interfèrent dans les mécanismes qui maintiennent l'homéostasie cellulaire normale, perturbent le contrôle normal strict des divisions et de la mort cellulaires, ce qui aboutit au phénotype malin.

Les dommages génétiques responsables d'un cancer peuvent survenir de diverses façons : des translocations géniques peuvent juxtaposer deux gènes de telle manière que leur fonction n'est plus régulée; des mutations peuvent activer des gènes qui causent le cancer ou inactiver des gènes qui le préviennent; enfin, des modifications épigénétiques des protéines qui s'associent à de l'ADN peuvent modifier l'expression de gènes essentiels (chapitre 3). Parfois, la première étape est la mutation de gènes qui empêchent normalement les mutations d'autres gènes; les cellules subissent alors rapidement des mutations supplémentaires qui, à la suite d'une sélection naturelle morbide, produisent finalement le clone mutant qui génère une tumeur maligne.

Les mêmes processus qui génèrent des transformations malignes constituent également des obstacles à leur traitement. La plasticité génétique à la base des mutations responsables du cancer peut également en induire qui rendent la tumeur résistante aux médicaments.

La formation des tumeurs après transformation maligne nécessite des changements dans la biologie cellulaire qui, dans les processus d'invasion et de métastases, favorisent la propagation des cellules malignes. Puisque les cellules individuelles, comme les organismes, sont programmées pour mourir, les cellules cancéreuses doivent apprendre à échapper aux systèmes complexes de l'apoptose qui conduisent à la mort cellulaire. Les cellules cancéreuses doivent également rendre possible la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui serviront à l'alimentation de la masse croissante et elles doivent s'organiser pour échapper à la surveillance immunitaire qui supprime la formation de tumeurs. À nouveau, ces processus qui donnent naissance à des tumeurs malignes peuvent faire obstacle à la réussite des traitements; par exemple, les cellules dont le processus d'apoptose est

défectueux peuvent résister aux médicaments anticancéreux qui tuent les cellules par activation de l'apoptose. Toutefois, la biologie particulière de tumeurs malignes peut également offrir des possibilités de thérapies dirigées.

## Mutations spécifiques, thérapies ciblées

Dans toutes les cellules cancéreuses, on trouve des altérations génomiques; en général, elles sont multiples, mais parfois une seule mutation paraît suffisante pour la transformation maligne. Il s'agit là de preuves évidentes que le cancer est une maladie génétique avec dérégulation de la croissance. On peut ainsi espérer que l'identification de la cause génétique conduira à une thérapie ciblée visant le produit du gène endommagé.

En cas de leucémie aiguë promyélocytaire (LAP; chapitre 8), la translocation caractéristique t(15;17) est la seule lésion génétique identifiée. Cet accident génétique insère le gène du récepteur de l'acide rétinoïque (*RAR*) à côté d'un autre gène appelé *PML*, et la protéine hybride résultante, *RAR-PML*, ne fonctionne pas correctement. Le défaut fonctionnel du produit protéique hybride, *RAR-PML*, peut être corrigé par des doses pharmacologiques d'un analogue de la vitamine A, la trétinoïne ou *ATRA* (*all-trans-retinoic acid*). L'ajout de l'*ATRA* à la chimiothérapie contre les LAP double la survie sans maladie d'environ 40 à 80 %. De même, la recombinaison génétique accidentelle qui crée la protéine hybride *BCR/ABL* cause la transformation maligne des cellules myéloïdes (chapitre 9), le traitement étant alors des inhibiteurs spécifiques de la kinase *BCR/ABL*. Les cancers entraînés par des mutations uniques semblent être limités à des types tissulaires spécifiques. Ainsi, les altérations génétiques qui conduisent à une transformation maligne sont également tributaires du contexte cellulaire dans lequel elles se produisent.

## Évolution du cancer en plusieurs étapes

La plupart des cancers n'ont pas une cause unique, mais sont plutôt les produits d'une progression de lésions génétiques qui peuvent prendre des années, comme en témoignent des

altérations génétiques multiples et complexes. Le modèle classique du développement cancéreux en deux étapes, l'initiation et la promotion, a été remplacé par un modèle plus dynamique et en plusieurs étapes dans lequel l'accumulation d'erreurs génétiques conduit à une dérégulation de la division cellulaire et au désarmement des mécanismes de mort cellulaire.

Souvent, la première étape pour qu'une cellule devienne cancéreuse est le développement d'une instabilité génomique. À chaque division cellulaire, quelque 3 milliards de paires de nucléotides doivent être fidèlement copiées afin de produire des répliques exactes dans chaque cellule fille. Le processus de cancérisation peut commencer par des altérations de l'un des nombreux facteurs qui influencent l'exactitude de ce processus de réplication génétique. Deux mécanismes principaux interviennent dans ce dommage génétique acquis : des mutations spontanées peuvent désactiver le mécanisme qui révisé la réplication de l'ADN et enlève les gènes endommagés ; ou, plus fréquemment, les cellules sont exposées à des agents cancérogènes qui endommagent directement l'ADN, et la réparation imprécise de l'ADN endommagé entraîne une augmentation des mutations spontanées.

Les affections héréditaires qui altèrent des protéines assurant la fidélité génomique prédisposent à divers types de cancer. Le **tableau 4-1** reprend des exemples de défauts dans des gènes impliqués dans les réparations des dommages de l'ADN, responsables d'un risque accru de cancer héréditaire.

Puisque le cancer est une maladie génétique, les cancérogènes sont des toxines génomiques qui endommagent l'ADN et créent des mutations. Les altérations de l'ADN par la fumée de cigarette résultent de l'exposition à de dangereux hydrocarbures qui se lient l'ADN et perturbent la réplication. Les rayons ultraviolets provoquent des dommages

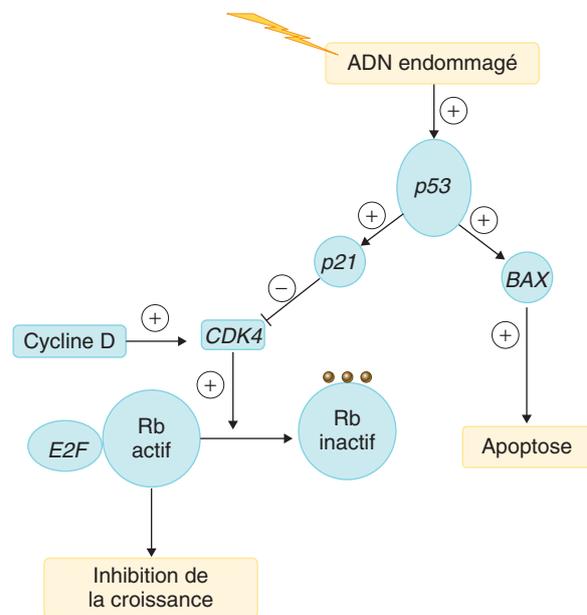
caractéristiques dans l'ADN de la peau qui peuvent induire un mélanome et d'autres cancers cutanés (chapitre 29). Les rayonnements ionisants liés à des examens diagnostiques ou des traitements peuvent aussi causer des dommages génétiques et le cancer.

Un régulateur important de l'intégrité du génome est la protéine p53, le produit d'un gène suppresseur de tumeur qui est communément appelé le « gardien du génome ». La protéine p53 peut détecter l'ADN endommagé et arrêter le cycle cellulaire en augmentant l'expression de p21, qui inhibe les kinases dépendant des cyclines (**fig. 4-1**), ce qui donne à la cellule l'opportunité de réparer les dommages génétiques avant la division cellulaire. La protéine p53 peut aussi activer la voie de la mort cellulaire programmée (apoptose). Les mutations qui inactivent p53 sont parmi les anomalies les plus fréquentes observées en cas de cancer, ce qui illustre l'impact des dommages génétiques non réparés dans l'étiologie du cancer. Les individus porteurs de mutations héritées du gène p53 souffrent du syndrome de Li-Fraumeni (chapitre 3) ; ils ont une susceptibilité accrue à certains types de cancer. Le gène du rétinoblastome (*RB*) est un autre gène suppresseur de tumeur dont la fonction normale est de réguler la croissance cellulaire (voir **fig. 4-1**). Des mutations dans divers autres gènes suppresseurs de tumeurs sont également associées à des syndromes cancéreux particuliers (**tableau 4-2**).

De même, les gènes héréditaires de prédisposition au cancer du sein *BRCA1* et *BRCA2* codent des protéines qui s'associent à de nombreuses protéines intracellulaires impliquées dans la réparation d'ADN, y compris RAD50, rad51, ATM et p53 (**fig. 4-2**). Les cellules avec des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* mutés montrent à la fois des déficiences dans les réactions aux dommages causés à l'ADN et dans leur réparation. Les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

**Tableau 4-1 Gènes d'instabilité génomique associés à un risque accru de cancer héréditaire**

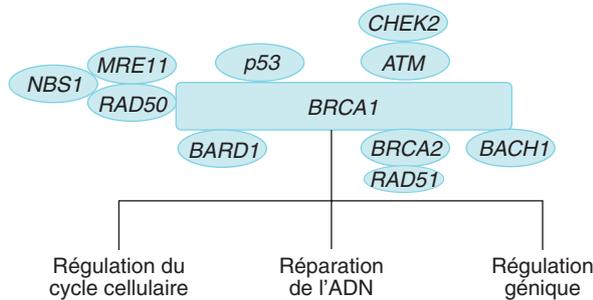
Gènes	Syndrome	Types de tumeurs héréditaires
<i>MUTYH</i>	Polypose atténuée	Côlon
<i>ATM</i>	Ataxie-télangiectasie	Leucémies, lymphomes, cerveau
<i>BLM</i>	Syndrome de Bloom	Leucémies, lymphomes, peau
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Cancer du sein héréditaire	Sein, ovaire
<i>FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG</i>	Anémie de Fanconi A, C, D2, E, F, et G	Leucémies
<i>NBS1</i>	Cassures de Nijmegen	Lymphomes, cerveau
<i>MSH2, MLH1, MSH6, PMS2</i>	Cancer du côlon héréditaire sans polyposé (syndrome de Lynch)	Côlon
<i>XPA, XPC, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, DDB2</i>	Xeroderma pigmentosum	Peau



**Fig. 4-1. Réponse à p53 et ADN endommagé.** En cas de dommage à l'ADN, l'expression de p53 induit p21, qui inhibe les kinases dépendant des cyclines, ce qui entraîne un arrêt du cycle cellulaire, ainsi que BAX, qui induit l'apoptose. Rb = rétinoblastome.

**Tableau 4-2 Gènes suppresseurs de tumeur associés à un risque accru de cancer héréditaire**

Gènes	Syndrome	Types de tumeurs héréditaires
<i>p53</i>	Li-Fraumeni	Sein, sarcome, surrénales, cerveau
<i>APC</i>	Polypose adénomateuse familiale	Côlon, thyroïde, estomac, intestin
<i>CDHI</i>	Carcinome gastrique familial	Estomac
<i>VHL</i>	von Hippel-Lindau	Rein
<i>WT1</i>	Tumeur de Wilms familiale	Wilms
<i>PTEN</i>	Cowden	Hamartome, gliome, utérus
<i>CDKN2A</i>	Mélanome malin familial	Mélanome, pancréas
<i>CDK4</i>	Mélanome malin familial	Mélanome
<i>RB1</i>	Rétinoblastome héréditaire	Œil
<i>NF1</i>	Neurofibromatose	Neurofibrome, tumeurs cérébrales
<i>MEN1</i>	Néoplasie endocrinienne multiple de type 1	Parathyroïde, hypophyse, cellules des îlots
<i>NF2</i>	Neurofibromatose	Méningiome, neurinomes acoustiques



**Fig. 4-2. Interactions protéiques avec *BRCA1* et *BRCA2*.** Les protéines codées par *BRCA1* et *BRCA2* agissent comme des échafaudages moléculaires qui assurent l'assemblage de complexes protéiques impliqués dans la régulation du cycle cellulaire en réponse à un dommage de l'ADN ainsi que dans la réparation de l'ADN. Un échafaudage de signalisation, comme le produit de *BRCA1*, rassemble des protéines appartenant à des voies interconnectées et orchestre des interactions spécifiques entre les protéines de signalisation. Certaines des protéines (leur nombre dépasse 50) qui interagissent avec la protéine codée par *BRCA1* sont présentées.

(chapitre 23) sont rares; aussi, relativement peu de femmes héritent de copies anormales de ces allèles de leurs parents, et seulement environ 10 % des cancers du sein peuvent être attribués à des mutations de *BRCA1* et *BRCA2*.

Un dommage à l'ADN, qu'il soit dû à des affections héréditaires, à des mutations somatiques dans les mécanismes

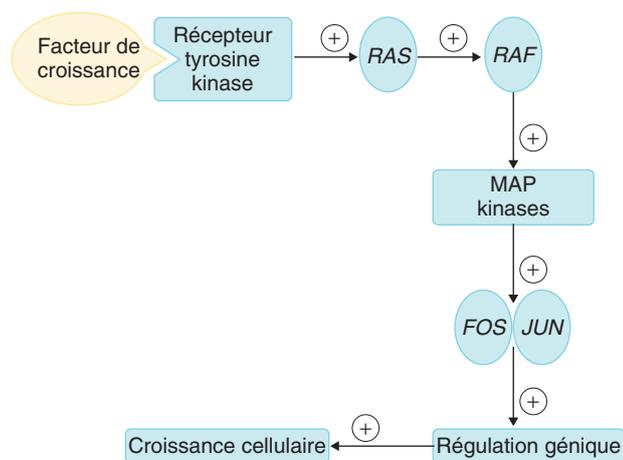
de réparation de l'ADN ou à l'exposition à un cancérigène, augmente le taux de mutations spontanées dans les cellules et ouvre la voie à la sélection naturelle de clones néoplasiques. Bien que des mutations de la plupart des quelque 25 000 gènes dans le génome ne conduisent pas à une tumeur maligne, des mutations ou d'autres perturbations de gènes appropriés dans un contexte cellulaire également approprié peuvent favoriser la prolifération ou la survie et préparer ainsi le terrain pour une progression maligne.

**Maladie des protéines de signalisation**

Normalement, les cellules utilisent des réseaux protéiques complexes et redondants qui interagissent avec des stimuli externes et transmettent au noyau des signaux appropriés. Les protéines impliquées dans ces processus de signalisation comprennent des récepteurs de surface, les systèmes de seconds messagers et plusieurs facteurs de transcription qui régulent directement l'expression génique. Chacun de ces éléments du réseau de transduction du signal est contrôlé par de multiples protéines qui régulent étroitement l'état d'activation de chaque élément du réseau. Dans le cancer, il est fréquent que l'un des gènes qui codent des protéines impliquées dans la transduction du signal, c'est-à-dire des protéines qui relaient le stimulus externe au noyau, soit altéré.

Les récepteurs de surface pour des stimuli externes impliquent des familles de récepteurs à activité de tyrosine kinase, dont l'activation est déclenchée par l'interaction avec un ligand spécifique. Par exemple, des mutations dans les cancers du sein, des ovaires, de l'estomac et du poumon activent ou amplifient l'activité des kinases de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (ErbB). L'identification de ces anomalies génétiques dans les cellules cancéreuses a fourni des cibles pour des thérapies sélectives. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine ErbB2/Her2neu, dont l'activité est amplifiée ou surexprimée dans 25 % des cancers du sein; administré en association avec une chimiothérapie (chapitre 23), il améliore la survie sans maladie et la survie globale. L'erlotinib, un inhibiteur d'ErbB1, un récepteur de facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor* [EGF]), peut être efficace dans le traitement des cancers du poumon qui contiennent des mutations d'ErbB1 (chapitre 16).

Une croissance non régulée peut également résulter de mutations qui affectent les réseaux de transduction du signal en aval (fig. 4-3). Des récepteurs à activité de tyrosine kinase transmettent leurs signaux par des voies biochimiques qui aboutissent à la transcription de gènes. Dans certaines voies, ces récepteurs activent les protéines Ras; celles-ci agissent comme seconds messagers qui amplifient les signaux et les dirigent à partir des récepteurs vers d'autres protéines intracellulaires, qui induisent finalement la réaction cellulaire au stimulus. Des mutations de *RAS*, qui sont fréquentes dans les tumeurs, aboutissent généralement à bloquer la protéine Ras en position activée, ce qui fournit un stimulus constant et non régulé aux protéines en aval; il s'ensuit une cascade de réactions qui stimulent la croissance de la cellule. Bien que d'autres gènes soient fréquemment mutés en même temps que Ras, une mutation limitée à cette protéine est capable de transformer des cellules normales en cellules malignes.



**Fig. 4-3. Transduction du signal émis par un facteur de croissance.** Lors de leur liaison à des ligands spécifiques, des récepteurs à activité de tyrosine kinase déclenchent en aval des cascades de transduction du signal qui aboutissent à des changements dans l'expression génique et à l'amplification de la croissance cellulaire. Des altérations dans différentes étapes de la cascade de transduction du signal sont fréquemment observées dans le cancer. MAP = *mitogen-activated protein*.

On observe fréquemment des mutations activatrices de protéines de la famille Ras dans le mélanome, les leucémies myéloïdes et les cancers du côlon, du pancréas et du poumon. Des anomalies génétiques affectent souvent d'autres voies de signalisation qui transmettent des signaux de récepteurs à activité de tyrosine kinase, notamment la voie PIP3/PDK1/Akt, ainsi que des voies de signalisation non associées aux tyrosines kinases, notamment les voies Jak/STAT et c-Src.

Les gènes qui codent des protéines qui régularisent la transcription génique en aval des cascades de transduction du signal peuvent également être touchés et causer une tumeur maligne. Par exemple, l'amplification de la famille des facteurs de transcription Myc est fréquemment observée dans le neuroblastome et dans les cancers du poumon, de la vessie, du sein, de l'estomac et du côlon. Certaines leucémies aiguës (chapitre 8) surviennent lorsque la recombinaison génique normale responsable de la diversité des réactions immunitaires adaptatives se déroule mal et a pour conséquence qu'un locus des immunoglobulines ou des récepteurs des lymphocytes T est accidentellement inséré dans un gène codant un facteur de transcription, dont l'activité perd ainsi toute possibilité de régulation. Plusieurs translocations chromosomiques oncogéniques pathognomoniques souvent trouvées dans les sarcomes impliquent également des gènes de facteurs de transcription; par exemple la t(11;22) du sarcome d'Ewing (chapitre 28) crée le facteur de transcription hybride *EWSR1-FLI1*, et le t(2;13) caractéristique du rhabdomyosarcome alvéolaire crée une protéine hybride de liaison à l'ADN, *PAX3-FOXO1A*.

### Inactivation des agents supprimeurs de tumeur

Les cellules normales contiennent des protéines qui empêchent la transformation maligne. L'inactivation des gènes supprimeurs de tumeurs qui codent ces protéines conduit également à un cancer. Puisqu'une perte de fonction est nécessaire pour la cancérisation, les deux copies du gène suppresseur de tumeur doivent être touchées. Dans presque tous les cas, les patients ont une perte physique

d'une copie d'un gène et une mutation acquise de l'autre. La suppression spontanée de matériel génétique, appelée perte d'hétérozygotie, est une anomalie génétique fréquemment observée dans les tumeurs.

Certains syndromes familiaux de prédisposition au cancer sont fondés sur l'héritage d'une copie endommagée d'un gène suppresseur de tumeur (chapitre 3). Le rétinoblastome héréditaire, qui résulte de l'héritage d'un gène *RB* muté, et le syndrome de Li-Fraumeni (chapitre 3), qui résulte de l'héritage d'un gène *p53* muté, prédisposent à des cancers les individus touchés. Tant les protéines Rb que *p53* jouent un rôle crucial dans la régulation de la progression des cellules dans le cycle cellulaire, et la perte de cette régulation d'un point de contrôle peut contribuer à une croissance cellulaire incontrôlée et au cancer.

Le mécanisme par lequel le virus du papillome humain (VPH) induit le cancer des cellules épithéliales du col utérin (chapitre 24) confirme l'importance des voies de signalisation de *p53* et Rb dans la suppression des tumeurs. Les protéines E6 et E7 du VPH inactivent respectivement les protéines *p53* et Rb, créant ainsi un état précancéreux d'origine virale dans lequel le mécanisme qui empêche la prolifération des cellules endommagées a été désactivé. Pour cette raison, la vaccination contre certains sérotypes du VPH devrait pouvoir prévenir la plupart des cas de cancer du col de l'utérus.

## Biologie particulière du cancer

Les cellules cancéreuses ne se comportent pas comme des cellules normales. Les altérations de la régulation de la croissance, de la différenciation et de la mort cellulaires qui conduisent au cancer produisent également des caractéristiques biologiques anormales communes, partagées par des tumeurs qui dérivent de types cellulaires différents. Ces caractéristiques communes concourent à la cancérisation des cellules.

### Téломérase

Les cellules normales sont programmées pour se différencier et, finalement, mourir, les processus étant régulés par des voies enzymatiques qui conduisent à la différenciation terminale, à la sénescence ou à l'apoptose. Les cellules cancéreuses échappent aux mécanismes destinés à leur orientation vers une différenciation terminale et vers la sénescence en modifiant la fonction de la téломérase. Lorsque les cellules primitives se divisent et se différencient, les extrémités des chromosomes, appelées téломères, se raccourcissent progressivement, ce qui conduit finalement à un arrêt de la croissance, appelé sénescence répllicative. Une enzyme, la téломérase, allonge à nouveau les téломères et inverse le processus de sénescence répllicative. La téломérase est en général exprimée de manière significative uniquement dans les cellules souches. Toutefois, l'expression de la téломérase augmente en fonction de la malignité cellulaire, ce qui révèle une altération biologique commune et nécessaire à la formation et au maintien du phénotype malin.

### Apoptose

Les cellules cancéreuses non seulement échappent à la sénescence, mais désactivent aussi les voies qui mènent à l'apoptose. Puisque, pour la cellule, l'apoptose relève littéralement

d'une décision de vie ou de mort, le processus doit être étroitement contrôlé par des voies régulatrices complexes. L'apoptose peut être déclenchée par des voies externes ou internes qui convergent pour activer une famille d'enzymes appelées caspases. Celles-ci dégradent systématiquement les protéines cellulaires et l'ADN selon des modalités caractéristiques aboutissant à la mort cellulaire. Les cellules cancéreuses partagent des altérations communes dans les mécanismes qui régulent l'apoptose, notamment une activité accrue de protéines anti-apoptotiques, comme Bcl-2 et Mcl-1, ou une augmentation des taux d'inhibiteurs d'apoptose, comme la protéine survivine, qui inhibe l'activité des caspases.

### Épigénétique du cancer

Les changements épigénétiques dans l'expression génique sont également caractéristiques de malignité (chapitre 3). Dans les cellules normales, l'expression génique est contrôlée par des processus épigénétiques qui limitent l'accessibilité physique des gènes aux facteurs de transcription. L'expression des gènes peut être réduite au silence par des processus qui méthylent des séquences d'ADN spécifiques sur les chromosomes, appelés îlots CpG. En cas de cancer, des gènes suppresseurs de tumeur s'avèrent souvent anormalement méthylés, ce qui empêche leur expression et leur fonction protectrice. La 5-azacytidine et la décitabine, par leur activité déméthylante, sont bénéfiques dans le syndrome myélodysplasique (chapitre 7) et la leucémie. L'expression des gènes est également contrôlée par des acétylases d'histones; ces enzymes permettent à l'ADN génomique de s'enrouler étroitement autour des grands complexes protéiques nucléaires appelés histones. Elles modifient ainsi l'interaction des protéines de la chromatine avec l'ADN. Un nouveau groupe de médicaments appelés inhibiteurs des histones désacétylases sont actuellement en cours de développement comme agents anticancéreux.

### Métabolisme énergétique

Des altérations du métabolisme du glucose, appelées effet Warburg, caractérisent les cellules cancéreuses. Les cellules malignes ont tendance à dériver préférentiellement le glucose dans la voie de la glycolyse, en détournant des quantités excessives de glucose et en le métabolisant en lactate au lieu de le diriger dans la voie aérobie classique qui capte l'énergie de façon plus efficace et produit du dioxyde de carbone ainsi que de l'eau comme produits finaux. On pense que cette perturbation du métabolisme énergétique cellulaire normal serait due à la dérégulation des gènes de la kinase Akt, également impliquée dans la régulation de l'apoptose et d'effecteurs en aval. Ce métabolisme anormal du glucose dans les cellules cancéreuses est à la base de l'utilisation de la tomographie par émission de positons en imagerie tumorale. L'héritage de mutations inactivatrices du gène PTEN (*phosphatase and tensin homologue*), qui code une phosphatase inactivant Akt, est responsable du syndrome de Cowden, dans lequel la susceptibilité aux cancers du sein et de la thyroïde est augmentée.

### Ubiquitylation et protéasomes

Les cellules normales ont des mécanismes strictement régulés de dégradation et de recyclage des protéines, notamment

en leur attachant une ou plusieurs molécules d'ubiquitine. L'ubiquitylation peut servir de signal indiquant que la protéine est destinée à la dégradation dans les lysosomes ou le protéasome. L'ubiquitylation joue un rôle important dans la régulation des récepteurs à activité de tyrosine kinase, dans la progression du cycle cellulaire et dans la réparation de l'ADN endommagé. Ce mécanisme de régulation est altéré dans de nombreux types de cancer. Le premier médicament anticancéreux visant à corriger cette anomalie dans les cellules cancéreuses est le bortézomib, qui inhibe l'activité du protéasome et s'avère efficace dans le traitement du myélome multiple (chapitre 12).

### Angiogenèse

Puisque les tumeurs doivent trouver des mécanismes pour se nourrir à mesure qu'elles grandissent, la transformation maligne doit inclure la capacité de stimuler la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, ou angiogenèse. Les cellules malignes ont en commun la capacité de stimuler la formation de cellules endothéliales et la dégradation des membranes extracellulaires, souvent en sécrétant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV). Le système vasculaire tumoral ainsi produit est fonctionnel, mais n'a pas l'architecture vasculaire ou les parois endothéliales caractéristiques d'un lit vasculaire normal. L'observation que les cellules tumorales ont une angiogenèse unique a conduit à une nouvelle stratégie thérapeutique visant non plus les cellules malignes elles-mêmes, mais bien la formation des vaisseaux tumoraux. Par exemple, le bevacizumab, un anticorps monoclonal anti-FCEV, est utilisé contre le cancer colorectal métastatique (chapitre 18).

### Échappement de la tumeur au système immunitaire

Les tumeurs élaborent également des stratégies pour échapper à la surveillance immunitaire. Les cellules T et les cellules tueuses naturelles (cellules NK pour *natural killer*) du système immunitaire jouent un rôle dans la protection contre les tumeurs malignes, comme elles protègent l'organisme contre les agents infectieux. Les tumeurs peuvent se développer sans entrave après sélection de cellules malignes sur la base de leur résistance aux défenses immunitaires antitumorales; ces mécanismes comprennent une diminution de l'expression des molécules de costimulation et du complexe majeur d'histocompatibilité, ainsi que la sécrétion de cytokines qui inhibent le système immunitaire, comme le TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ). Le développement de thérapies visant à exploiter le système immunitaire pour le traitement du cancer, notamment les vaccins à base d'antigènes tumoraux, a été entravé par des propriétés qui permettent aux tumeurs d'échapper à la destruction immunitaire.

### Résistance aux médicaments

La même plasticité génétique que celle qui mène au cancer permet aussi aux cellules cancéreuses d'exprimer et de muter n'importe lequel de leurs gènes et de se rendre ainsi capables de résister aux traitements anticancéreux. Les cellules cancéreuses peuvent modifier spécifiquement la cible de la chimiothérapie et la rendre résistante. Dans le cas du mésylate d'imatinib, la thérapie ciblée de la leucémie myéloïde chronique (chapitre 9), les cellules peuvent devenir résistantes par

mutation du site de liaison du médicament dans la protéine BCR/ABL déjà mutée. La résistance cellulaire du cancer à des médicaments ciblés plus anciens comme le méthotrexate, qui cible l'enzyme dihydrofolate réductase, peut dépendre de plusieurs étapes dans la voie métabolique de l'acide folique. Les cellules cancéreuses peuvent également mobiliser dans leur génome des mécanismes plus généraux de protection contre le stress. Les cellules normales peuvent amplifier l'expression de gènes protecteurs contre les toxines environnementales. Dans le cancer, les cellules malignes utilisent les mêmes protéines pour échapper à la chimiothérapie, comme MDR1 (*multidrug resistance*), une pompe d'efflux de xénobiotiques dépendant de l'adénosine-triphosphate, et la famille MRP (*multidrug resistance-related protein*) de protéines transmembranaires. Les cellules cancéreuses utilisent également d'autres voies de détoxication, comme celles impliquant le glutathion, pour se protéger contre la chimiothérapie. Pour chaque médicament anticancéreux mis au point, une cellule cancéreuse trouve un moyen d'en contourner les effets.

### Cellules souches tumorales

Les tissus sont composés d'une grande majorité de cellules irréversiblement engagées vers leur différenciation terminale. Cachées dans les tissus se trouvent également une très petite minorité de cellules primitives, apparemment indéfinissables, capables de repeupler le tissu avec de nouvelles cellules et de se renouveler, c'est-à-dire de se diviser sans se différencier; elles sont appelées cellules souches. Le concept que le cancer est une masse homogène de cellules malignes dérivées de manière clonale a été revu; dans certaines tumeurs, la division des cellules cancéreuses est organisée plus comme un tissu dans lequel la plupart des cellules tumorales n'ont pas une capacité illimitée de se renouveler, mais sont en revanche la descendance d'une population minuscule de cellules souches à l'origine du cancer. Dans les

hémapathies malignes et d'autres tumeurs, les techniques de cytométrie de flux ont mis en évidence, dans les tumeurs, de petites populations uniques de cellules cancéreuses capables de reconstituer la tumeur, alors que la grande majorité des cellules dans une tumeur maligne n'ont pas ce potentiel.

Ce nouveau concept a des conséquences considérables pour l'étude et le traitement du cancer. Fait le plus important: toutes les études antérieures qui ont examiné l'expression génique globale d'une tumeur maligne peuvent ne pas avoir révélé les caractéristiques essentielles et uniques des cellules souches à l'origine de la tumeur. Une rechute qui suit une réponse au traitement peut être due non seulement à l'acquisition de la résistance aux médicaments, mais aussi à l'incapacité du traitement de toucher la biologie distinctive de la cellule souche cancéreuse. L'isolement et la caractérisation des cellules souches cancéreuses pourraient révéler de nouvelles cibles spécifiques des cellules souches tumorales qui les distinguent à la fois de leur progéniture maligne et des cellules souches normales. Les traitements destinés à des cellules souches cancéreuses offrent des possibilités d'amélioration substantielle du traitement du cancer.

### Lectures suggérées

- Frezza C, Pollard PJ, Gottlieb E. Inborn and acquired metabolic defects in cancer. *J Mol Med* 2011; **89**: 213–20. *Revue de la signalisation pro-oncogénique.*
- Goh AM, Coffill CR, Lane DP. The role of mutant p53 in human cancer. *J Pathol* 2011; **223**: 116–26. *Revue.*
- Tsai HC, Baylin SB. Cancer epigenetics: linking basic biology to clinical medicine. *Cell Res* 2011; **21**: 502–17. *Revue des mécanismes moléculaires et des possibilités de ciblage pharmacologique des altérations épigénétiques spécifiques du cancer.*
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; **324**: 1029–33. *Revue des mécanismes moléculaires à la base du métabolisme altéré du glucose dans le cancer.*

# Manifestations endocriniennes des tumeurs : production hormonale « ectopique »

Robert F. Gagel

(Chapitre 186, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

Actuellement, il est communément admis que des mutations, activatrices ou inactivatrices, entraînent une prolifération cellulaire anarchique aboutissant à la cancérisation. En conséquence, des changements dans des gènes cellulaires importants peuvent induire l'expression anormale d'autres gènes et conduire ainsi à la production de protéines cellulaires normalement non exprimées dans une cellule différenciée. Parmi les types les plus intéressants et cliniquement pertinents de protéines anormales, on trouve celles qui sont associées à des syndromes hormonaux « ectopiques » qui constituent un groupe peu nombreux, mais cliniquement important, d'affections diverses.

On distingue divers types de production hormonale « ectopique ». Le plus courant est celui qui est causé par la production de petits peptides hormonaux par des tumeurs dérivées d'une classe spécifique de cellules neuroendocrines. Celles-ci sont dispersées dans les poumons, le tractus gastro-intestinal, le pancréas, la glande thyroïde, la médullosurrénale, le sein, la prostate et la peau ; elles partagent plusieurs caractéristiques cytologiques et biochimiques communes (cellules APUD [*amine precursor uptake and decarboxylation*]), sont souvent issues de la crête neurale et produisent normalement des amines biogènes et de petits peptides hormonaux. La liste des hormones produites par les tumeurs dérivées de membres de ce groupe de cellules neuroendocrines comprend l'hormone corticotrope (ACTH), la calcitonine, le peptide intestinal vasoactif, la corticolibérine (*corticotropin-releasing hormone* [CRH]), la somatostatine et d'autres petits peptides. Un deuxième groupe de tumeurs, généralement issues d'un épithélium pavimenteux, produit la protéine apparentée à la parathor-

mone (*parathyroid hormone-related protein* [PTHrP]) et la vasopressine.

Les données actuelles suggèrent que la production hormonale aberrante est due à un retour à un stade antérieur de différenciation et à un mode antérieur d'expression de facteurs de transcription impliqués dans le développement. Dans l'hypercalcémie causée par la production ectopique de la PTHrP, l'activation de la voie de signalisation *ras*-MAP (*mitogen-activated protein*) kinase, à la suite d'une mutation, semble être responsable de la production de PTHrP par un épithélium pavimenteux. Par exemple, on peut faire produire la PTHrP par des fibroblastes normaux en leur faisant exprimer un gène *ras* activé et en mutant leur gène suppresseur de tumeur *p53*. Dans cet exemple, c'est l'effet combiné de modifications génétiques fréquentes dans les cancers humains qui cause l'expression anormale de ce peptide hypercalcémiant.

Les syndromes cliniques associés à la production hormonale ectopique sont importants car ils posent souvent de difficiles dilemmes diagnostiques ; ils sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients cancéreux et leur traitement peut être compliqué (tableau 5-1). La prise en charge de ces syndromes est souvent difficile en raison de la nécessité de traiter à la fois le cancer et les troubles causés par la production hormonale excessive.

## Hypercalcémie liée au cancer

L'hypercalcémie est un des syndromes hormonaux associés au cancer parmi les plus fréquents ; elle est causée par différents processus physiopathologiques. L'identification de ceux-ci et la prise en charge appropriée du patient requièrent une organisation soigneuse.

**Tableau 5-1 Syndromes cliniques de production d'hormone ectopique**

<b>Hypercalcémie humorale</b>
Protéine apparentée à la parathormone Carcinome épidermoïde Cancer du sein Tumeurs neuroendocriniennes Cancer des cellules rénales Mélanome Cancer de la prostate Calcitriol augmenté Lymphome Affections non cancéreuses : sarcoïdose, béryllose, tuberculose, infection fongique
<b>Corticotrophine</b>
Pro-opiomélanocortine Cancer bronchique à petites cellules Tumeur carcinoïde pulmonaire Cancer médullaire de la thyroïde Tumeur des cellules des îlots Pheochromocytome Ganglioneurome Corticolibérine Cancer médullaire de la thyroïde Paragangliome Cancer de la prostate Tumeur des cellules des îlots
<b>Gonadotrophine chorionique humaine</b>
Choriocarcinome Carcinome embryonnaire du testicule Séminome
<b>Hypoglycémie</b>
Insulinome Sarcomes ou grandes tumeurs rétro-péritonéales
<b>Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique</b>
Cancer bronchique à petites cellules Carcinome épidermoïde de la tête et du cou
<b>Érythropoïétine</b>
Cancer du rein Hépatome Pheochromocytome Affections non cancéreuses : hémangioblastome cérébelleux, fibrome utérin

## ● Physiopathologie

### Protéine apparentée à la parathormone

La PTHrP est normalement impliquée dans la différenciation des chondrocytes et de la peau. Huit des 16 premiers acides aminés de la PTHrP sont homologues de la parathormone (PTH), et les deux peptides exercent leurs divers effets par interaction avec le récepteur de la PTH. L'activation de ce récepteur dans un ostéoblaste augmente l'expression d'une protéine de surface spécifique des cellules ostéoblastiques appelée ligand de RANK (*receptor activator of nuclear factor-kappa B*) ou RANKL. L'interaction de RANKL avec le récepteur RANK sur les ostéoclastes indifférenciés induit leurs maturation et activation, avec en conséquence une augmentation de la résorption osseuse et de la calcémie. La production ectopique de la PTHrP par une grande variété de tumeurs est une des causes les plus communes de l'hy-

percalcémie associée au cancer; en revanche, la production ectopique de PTH est rare.

### Production accrue de calcitriol

Une augmentation de la production de calcitriol s'observe souvent chez les patients atteints d'un lymphome (chapters 10 et 11). On dispose de données convaincantes sur l'expression accrue de  $1\alpha$ -hydroxylase par les tissus lymphomateux. Des maladies granulomateuses, comme la sarcoïdose, la béryllose, la tuberculose ou une infection fongique, peuvent également provoquer ce syndrome clinique. L'hypercalcémie causée par le calcitriol est provoquée par une augmentation de l'absorption du calcium et est caractérisée par la disparition de la PTH sérique dosée par méthode immunologique.

### Métastases osseuses

Des métastases osseuses (chapitre 27) doivent toujours être prises en compte en cas de diagnostic différentiel de l'hypercalcémie chez un patient cancéreux. Les métastases osseuses sont souvent associées à la production locale de cytokines, de PTHrP ou d'autres substances responsables d'une résorption osseuse accrue. En effet, la distinction entre une hypercalcémie humorale maligne et une ostéolyse localisée est devenue floue en raison d'observations montrant que des tumeurs comme le cancer du sein (chapitre 23) ou un myélome (chapitre 12) causent une ostéolyse localisée par une production et une sécrétion locales de PTHrP, en plus de RANKL. Dans le cancer du sein, on dispose de nombreuses données montrant une boucle locale de régulation entre le TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ) et la production de PTHrP. Le TGF- $\beta$  est une composante normale de la matrice osseuse. La production locale de PTHrP par les cellules du cancer du sein peut stimuler la résorption osseuse par les ostéoclastes et la libération de TGF- $\beta$ . La libération de TGF- $\beta$ , à son tour stimule la croissance du cancer du sein et une plus grande production de PTHrP, qui accélère le processus ostéolytique. D'autres activateurs de la résorption osseuse, notamment le facteur de nécrose tumorale, la lymphotoxine, l'endothéline, l'interleukine (IL)-1 et l'IL-6, peuvent être produits par d'autres tumeurs qui métastasent dans les os (carcinome des cellules rénales) ou s'y développent (myélome).

## ● Manifestations cliniques

Le syndrome clinique associé à des taux élevés de PTHrP est presque identique à celui de l'hyperparathyroïdie et comprend une augmentation de la résorption osseuse par les ostéoclastes ainsi que de la résorption tubulaire rénale de calcium avec diminution de la résorption du phosphore rénal. La seule différence clinique significative entre les hypercalcémies dues respectivement à la PTHrP et à la PTH est le taux accru de calcitriol sérique (1,25-dihydroxycholecalciférol) dans l'hyperparathyroïdie et les taux faibles ou normaux dans l'hypercalcémie causée par la PTHrP, probablement en raison des effets inhibiteurs du cancer sur la  $1\alpha$ -hydroxylase, l'enzyme qui produit le calcitriol. La production de PTHrP est le plus souvent associée à un carcinome épidermoïde (chapitre 16), bien que cette production ait été observée dans les cancers suivants : mammaire (chapitre 23), neuroendocrinien (chapitre 20), rénal (chapitre 22), cutané (chapitre 29) et prostatique (chapitre 26).

Une tendance notable au cours de la dernière décennie a été la réduction de l'hypercalcémie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. L'utilisation en routine de biphosphonates et de thérapies plus efficaces contre le cancer du sein, en particulier le recours généralisé aux inhibiteurs de l'aromatase, ont conduit à une diminution des métastases osseuses et, partant, à une réduction substantielle de l'hypercalcémie.

Les caractéristiques cliniques qui différencient les patients qui produisent trop de calcitriol de ceux atteints d'hypercalcémie causée par la PTHrP comprennent un taux sérique bas de PTH intacte (fig. 5-1), un taux sérique de phosphore élevé ou normal, une hypercalciurie et l'absence de métastases osseuses. Une concentration élevée de calcitriol sérique est trouvée chez environ la moitié des patients atteints d'une hypercalcémie causée par du calcitriol produit par une tumeur maligne.

● Diagnostic

Le dosage de la PTH intacte constitue un point de départ utile pour le diagnostic (voir fig. 5-1). Un taux élevé de PTH dans le contexte d'une hypercalcémie doit susciter une exploration plus poussée de la fonction parathyroïdienne. Cependant, chez la plupart des patients atteints de cancer avec hypercalcémie, le taux de PTH intacte est bas, ce qui indique que la malignité est à l'origine de l'hypercalcémie. Il faut garder à l'esprit que l'hyperparathyroïdie n'est pas une maladie rare, et qu'un petit pourcentage de patients avec une hypercalcémie et un cancer peut être atteint à la fois d'hyperparathyroïdie et d'hypercalcémie due à un cancer.

patient. Un patient avec une concentration de calcium sérique supérieure à 13 mg/dl (3,25 mM/l), un état mental altéré ou une dysfonction rénale devrait également être traité par un biphosphonate (soit du pamidronate par voie intraveineuse, 60 à 90 mg pendant 4 heures, soit du zolédronate par voie intraveineuse, 4 mg en 15 minutes), un glucocorticoïde (prednisone ou méthylprednisolone, 40 à 60 mg/jour), du nitrate de gallium (200 mg/m<sup>2</sup>/jour, infusé pendant 7 jours) ou la calcitonine de saumon (100 à 200 U par voie intraveineuse ou sous-cutanée toutes les 6 à 12 heures) seule ou en combinaison. Une ostéolyse due à la PTHrP ou localisée est surtout sensible aux biphosphonates ou au nitrate de gallium; une hypercalcémie due à la vitamine D répond le mieux à la corticothérapie.

L'administration de fortes doses de biphosphonates par voie intraveineuse pendant des périodes prolongées a été associée à une ostéonécrose de la mâchoire, une complication dans laquelle l'os mandibulaire ou maxillaire est dévascularisé, ce qui entraîne la perte de la muqueuse sus-jacente et l'exposition de l'os. Cet effet secondaire se manifeste dans environ 1 à 2 % des cas de cancer du sein et 2 à 3 % des cas de myélome après administration intraveineuse mensuelle de pamidronate ou de zolédronate. L'os dévascularisé et sclérosé ne se reconstitue que lentement, certains patients gardant l'os exposé pendant 3 à 5 ans. Puisque de nombreux cas ont été attribués à des interventions dentaires, comme une extraction dentaire ou la mise en place d'un implant, ou à une prothèse mal ajustée, il faut que toute affection dentaire soit traitée avant le début du traitement par un biphosphonate intraveineux. Les avantages des biphosphonates par voie intraveineuse en cas de métastases osseuses ou de myélome sont considérables, et leur utilisation continue semble justifiée. Cependant, on s'efforce actuellement de suivre, au moyen de marqueurs du remodelage osseux, les effets suppresseurs des biphosphonates sur la résorption osseuse dans l'espoir d'en utiliser moins.

Le traitement à long terme est axé sur le traitement du cancer sous-jacent. La survie moyenne d'un patient atteint d'hypercalcémie due à une PTHrP est inférieure à 3 mois, en

Traitement

La prise en charge initiale de l'hypercalcémie doit d'abord corriger la déshydratation et augmenter l'excrétion urinaire de calcium par la perfusion de solution saline normale à raison de 100 à 300 ml/heure, en fonction de l'état cardiaque du

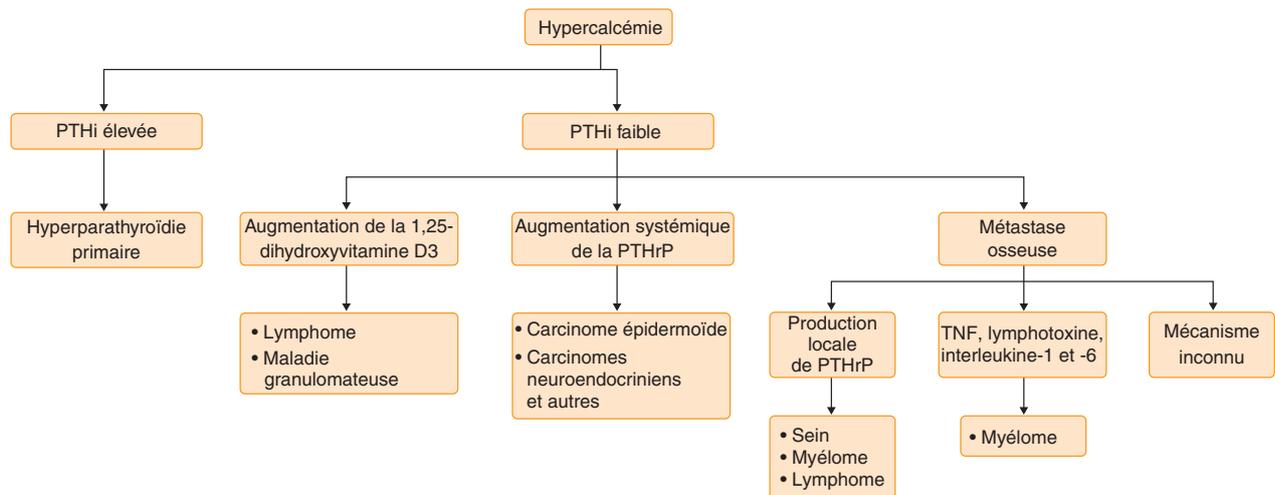


Fig. 5-1. Algorithme diagnostique d'une hypercalcémie dans le contexte d'un cancer fondé sur le dosage de la parathormone intacte (PTHi). PTHrP = protéine apparentée à la parathormone; TNF = facteur de nécrose tumorale.

partie à cause de la tumeur maligne sous-jacente. Traiter ce type d'hypercalcémie est aussi difficile que traiter celle qui est associée à un carcinome parathyroïdien : au fil du temps, les patients deviennent moins sensibles aux effets thérapeutiques de la calcitonine de saumon ou d'un biphosphonate et, lorsque le nitrate de gallium est utilisé pendant de longues périodes, celui-ci peut s'avérer toxique pour les reins.

L'identification du système RANKL/RANK précité a conduit à l'élaboration d'un anticorps monoclonal qui se lie à RANKL, empêchant ainsi l'activation du récepteur RANK. Cet agent, le dénosumab, est administré par voie sous-cutanée et a été récemment approuvé pour le traitement des métastases osseuses ; comme les biphosphonates par voie intraveineuse, il supprime le remodelage osseux et réduit le risque de complications osseuses chez les patients souffrant de métastases osseuses<sup>1,2</sup>.

## Sécrétion ectopique d'hormone corticotrope

### ● Physiopathologie

Une sécrétion inappropriée d'ACTH est une cause rare mais importante de morbidité et de mortalité chez les patients cancéreux. Elle peut être causée par deux mécanismes différents : l'expression du gène de la pro-opiomélanocortine (POMC) par une tumeur, ou l'expression ectopique de CRH. Dans les types de cellules qui expriment le gène de POMC, la maturation après traduction du produit de ce gène passe par une des diverses voies qui s'excluent mutuellement et aboutissent à la production de  $\beta$ -lipotropine, de  $\gamma$ -lipotropine et de  $\beta$ -endorphine ou à la production d'une forme de grande taille de la mélanotropine et de l'ACTH. Bien que l'expression de POMC par des tumeurs malignes soit relativement fréquente, l'expression des enzymes nécessaires pour cliver l'ACTH à partir du précurseur se trouve moins fréquemment en dehors de l'hypophyse. L'ACTH est produite par un large éventail de tumeurs, mais elle est plus souvent associée au carcinome à petites cellules du poumon (chapitre 16) ou à une tumeur neuroendocrine classique comme une tumeur carcinoïde pulmonaire, le carcinome médullaire de la thyroïde, un adénome ou carcinome des îlots de Langerhans, un phéochromocytome et, parfois, des tumeurs neuronales comme un ganglioneurome. L'ACTH ectopique cause une hyperplasie du cortex surrénalien et une production excessive de cortisol.

### ● Manifestations cliniques

La production ectopique de CRH provoque un syndrome clinique caractérisé par une hyperplasie pituitaire corticotrope avec des résultats de laboratoire qui imitent ceux de la maladie hypophysaire de Cushing. Le diagnostic nécessite un indice de suspicion élevé combiné avec la mesure de la CRH dans le sang ou l'identification d'une tumeur à l'extérieur de l'hypophyse. Certains néoplasmes produisent à la

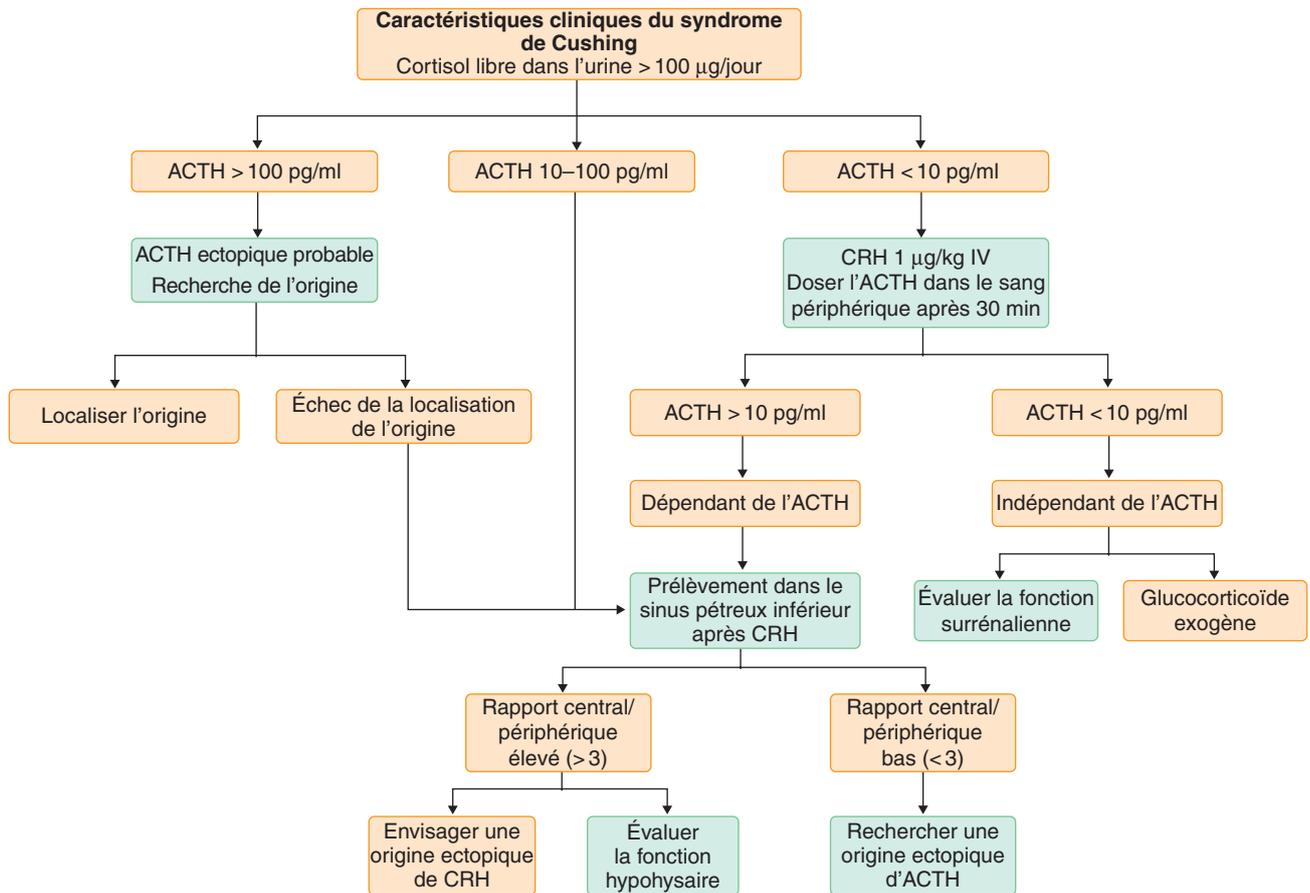
fois l'ACTH et la CRH. Les tumeurs productrices de CRH comprennent le carcinome médullaire de la thyroïde, le paragangliome, le cancer de la prostate et les tumeurs des cellules des îlots.

L'hypercorticisme associé au syndrome de la production ectopique d'ACTH peut se manifester par des caractéristiques classiques du syndrome de Cushing, comme la tendance aux ecchymoses, l'obésité centripète, une atrophie musculaire, l'hypertension, le diabète et une alcalose métabolique. Chez d'autres patients, en particulier ceux atteints d'un carcinome pulmonaire à petites cellules à croissance rapide, le tableau clinique peut être dominé par une alcalose métabolique, une hypokaliémie profonde et de l'hypertension, sans les autres manifestations cliniques du syndrome de Cushing.

### ● Diagnostic

Le diagnostic du syndrome de Cushing est fondé sur le dosage de l'ACTH plasmatique chez un patient dont les signes cliniques et les résultats de laboratoire sont suggestifs (fig. 5-2). Devant une augmentation marquée de la concentration plasmatique d'ACTH (> 100 pg/ml), il faut rechercher une origine ectopique. Chez un patient avec un taux supérieur à 10 pg/ml, mais inférieur à 100 pg/ml, des examens plus poussés sont indiqués. Pour savoir si l'origine est hypophysaire ou ectopique, on peut devoir recourir à une stimulation de la sécrétion d'ACTH par la CRH, combinée avec le dosage de l'ACTH dans le sang veineux qui draine l'hypophyse (prélevé à partir du sinus pétreux inférieur). L'absence d'une augmentation du taux d'ACTH dans le sang du sinus pétreux inférieur (moins de trois fois celui du sang périphérique) après stimulation par la CRH en périphérie doit susciter la recherche d'une origine ectopique. Une origine hypophysaire est probable lorsque le taux d'ACTH dans le sinus pétreux inférieur, après injection de CRH, dépasse de plus de trois fois le taux périphérique. La CRH ectopique peut donner des résultats ambigus et le diagnostic peut échapper, à moins que le clinicien n'envisage cette possibilité et fasse doser la CRH plasmatique ou cherche une origine ectopique.

D'autres méthodes ont également été utilisées pour le diagnostic du syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH. Par exemple, cette production ectopique n'est généralement pas supprimée par une forte dose de dexaméthasone. Chez un patient avec un taux d'ACTH supérieur à 10 pg/ml, l'administration d'une seule dose orale de 8 mg de dexaméthasone à 23 heures, suivie du dosage du taux de cortisol sérique à 8 heures, peut indiquer si l'ACTH provient de l'hypophyse ou d'une autre source. Le taux de cortisol sérique dans la maladie de Cushing hypophysaire (causée par une tumeur de l'hypophyse) est généralement réduit de 50 % après la dexaméthasone, tandis que le taux n'est en général pas diminué en cas de production ectopique d'ACTH. Cependant, chacun de ces tests peut donner des résultats faussement positifs ou faussement négatifs, ce qui rend le diagnostic différentiel du syndrome de Cushing particulièrement difficile.



**Fig. 5-2. Algorithme diagnostique d'un syndrome de Cushing pouvant être dû à une production ectopique d'hormone corticotrope (ACTH).** Chez les patients avec un taux plasmatique d'ACTH supérieur à 100 pg/ml, il faut envisager une origine ectopique, bien que certains patients atteints de maladie de Cushing hypophysaire puissent atteindre un tel niveau. Chez les patients avec une concentration plasmatique d'ACTH entre 10 et 100 pg/ml, on doit doser l'ACTH dans le sang prélevé dans le sinus pétreux inférieur après injection périphérique de corticolibérine (CRH). Ce test permet la distinction entre une origine hypophysaire (rapport élevé entre taux central et périphérique) et une origine ectopique (rapport faible entre taux central et périphérique). Chez les patients dont le taux basal d'ACTH périphérique est faible (< 10 pg/ml), un test avec une faible dose de CRH (1 µg/kg) doit être effectué, suivi d'un prélèvement à partir du sinus pétreux inférieur chez les individus dont la concentration d'ACTH plasmatique s'élève à plus de 10 pg/ml.

## Traitement

L'hypercortisolisme associé à l'ACTH ectopique peut être traité par ablation de la tumeur productrice d'ACTH ou de CRH ou par inhibition de la synthèse du cortisol par la métyrapone (1 à 4 g/jour par voie orale), par l'aminoglutéthimide (250 mg par voie orale quatre fois par jour avec progression posologique), ou le kétoconazole (200 à 400 mg par voie orale deux fois par jour). L'étomidate parentéral, utilisé pour la sédation et l'induction d'une anesthésie, inhibe rapidement la synthèse du cortisol à des concentrations subhypnotiques. Il est administré à raison de 0,3 à 4 mg/kg/heure afin de normaliser les taux de cortisol sérique et a été utilisé pour corriger rapidement un hypercorticisme chez un faible nombre de patients. En cas de traitement par des inhibiteurs de la synthèse du cortisol, un traitement substitutif par glucocorticoïdes est nécessaire pour prévenir une insuffisance surrénale. Si l'ablation chirurgicale d'une tumeur productrice d'ACTH ou de CRH est impossible et si l'inhibition de la synthèse

du cortisol est insuffisante, une surrénalectomie bilatérale (avec traitement substitutif par glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes) peut être nécessaire. Chez les patients avec un carcinome pulmonaire à petites cellules, rapidement progressif et compliqué d'un syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH, le lancement d'un traitement cytotoxique doit pouvoir être retardé afin que, d'une part, l'immunité cellulaire soit rétablie par la normalisation de la sécrétion de cortisol et que, d'autre part, l'hypokaliémie et l'alcalose métabolique soient corrigées. La chimiothérapie cytotoxique ne devra être entreprise, si possible, que lorsque le taux sérique de cortisol aura été normalisé. En effet, les patients neutropéniques en raison de l'hypercortisolisme sont prédisposés à des infections, qui entraînent souvent la mort. Si le traitement du cancer a été lancé, un traitement prophylactique des infections fongiques pulmonaires, notamment à *Pneumocystis carini*, doit être envisagé.

## Production de gonadotrophine chorionique humaine

### ● Physiopathologie

Deux gènes différents codent les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  de la gonadotrophine chorionique humaine (HCG). La sous-unité  $\alpha$  est commune à toutes les hormones glycoprotéiques hypophysaires (hormone lutéinisante, hormone folliculostimulante, thyroïdostimuline [TSH] et HCG), tandis que chacune de ces hormones contient une sous-unité  $\beta$  unique. Diverses tumeurs de l'hypophyse et non pituitaires produisent la sous-unité  $\alpha$ , mais celle-ci ne provoque pas de syndrome clinique discernable. La sous-unité  $\beta$  confère une spécificité biologique. De l'HCG intacte est produite généralement par des tumeurs trophoblastiques (choriocarcinome, carcinome embryonnaire du testicule et séminome; chapitre 25) et moins souvent par d'autres tumeurs comme celles du poumon et du pancréas.

### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Les syndromes cliniques associés à la production d'HCG comprennent la puberté précoce, la gynécomastie et l'hyperthyroïdie. L'hyperthyroïdie résulte de l'interaction de faible affinité de l'HCG avec le récepteur de la TSH, lorsque la  $\beta$ -HCG est présente en concentration élevée. La  $\beta$ -HCG à des concentrations de plusieurs ordres de grandeur plus élevées que la normale se lie au récepteur de la TSH et augmente la production d'hormone thyroïdienne, réduisant ainsi la production de TSH sous la normale.

### Traitement

La thérapie de la puberté précoce et de la gynécomastie est fondée sur l'élimination ou le traitement de la tumeur sous-jacente. L'hyperthyroïdie est traitée par inhibition de la synthèse des hormones thyroïdiennes, habituellement au moyen d'un thionamide, suivie d'un traitement de la tumeur sous-jacente. Le traitement de l'hyperthyroïdie par l'ablation chirurgicale de la glande thyroïde ou l'ablation par iode radioactif est rarement nécessaire, car l'hyperthyroïdie se résorbe rapidement après traitement de la tumeur sous-jacente.

## Hypoglycémie associée au cancer

### ● Physiopathologie

L'hypoglycémie associée à une tumeur est une cause rare mais importante de morbidité chez les patients cancéreux. Trois syndromes cliniques différents causent la plupart des hypoglycémies liées au cancer. Le premier est la production d'insuline par une tumeur des îlots. Bien que les insulinomes primaires soient rares, une dédifférenciation et de volumineuses métastases hépatiques d'un carcinome des îlots peuvent être associées à une production excessive d'insuline. Une deuxième cause d'hypoglycémie est une gluconéogenèse hépatique insuffisante pour maintenir la glycémie à jeun; cela peut survenir après envahissement complet du foie par une tumeur métastatique. Une troisième cause d'hypoglycémie est l'augmentation des concentrations d'IGF-II

(*insulin-like growth factor type II*), qui active le récepteur de l'insuline exprimé par de grandes tumeurs abdominales ou rétropéritonéales comme un fibrosarcome, un hémangiopericytome ou un hépatome. Cette activité accrue semble être due à l'échec de former une IGFBP-3 normale (*IGF-binding protein 3*) et le complexe ALS (*acid-labile subunit*) qui se lie normalement à l'IGF-II; la conséquence est une augmentation de la concentration d'IGF-II libre. Il est généralement possible de différencier les trois causes par les dosages des taux sériques de l'insuline, du peptide C, de la proinsuline, de l'IGF-I, de l'IGF-II et de l'ALS pendant un jeûne contrôlé qui provoque une hypoglycémie.

### Manifestations cliniques, diagnostic et traitement

Dans les trois types d'hypoglycémie, le patient est le plus exposé à un malaise durant les périodes de jeûne, le plus souvent pendant le sommeil. Le traitement doit se concentrer sur l'exérèse chirurgicale, lorsque cela est possible, ou sur la thérapie antinéoplasique. Le traitement initial de l'hypoglycémie consiste en repas fréquents, et les patients peuvent rester asymptomatiques si les heures de sommeil sont interrompues par une ou plusieurs collations. En cas d'aggravation de la tumeur ou d'apport calorique insuffisant, des mesures supplémentaires peuvent être nécessaires. Si l'envahissement hépatique par la tumeur est évident, une perfusion continue de dextrose à 20 % par une ligne centrale peut être nécessaire, surtout pendant le sommeil. Chez les patients atteints d'une tumeur productrice d'insuline ou d'une grande tumeur rétropéritonéale, une perfusion de glucagon (0,5 à 2 mg/heure) stimule la néoglucogenèse hépatique et prévient l'hypoglycémie; cependant, chez de rares patients, une éruption cutanée associée à un glucagonome peut se développer. Avant le début du traitement, il faut qu'une seule injection de glucagon (1 mg) augmente la glycémie. Chez les patients avec une grande tumeur rétropéritonéale, le traitement par une hormone de croissance (3 à 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  par voie sous-cutanée) ou un glucocorticoïde (20 à 40  $\mu\text{g}/\text{jour}$ ) peut corriger l'hypoglycémie, peut-être en facilitant la formation de complexes IGFBP-3/ALS, réduisant ainsi le taux sérique d'IGF-II libre. Cette affection a également été traitée par l'hormone de croissance à des doses aussi élevées que 2600  $\mu\text{g}/\text{jour}$ ; un traitement à long terme avec une telle dose peut provoquer une acromégalie. Des analogues de la somatostatine (octréotide ou lanréotide) sont généralement inefficaces pour normaliser la glycémie chez les patients atteints d'une tumeur des îlots; le diazoxide (3 à 8  $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$  en deux ou trois doses fractionnées) peut être efficace, mais des complications de rétention d'eau font souvent obstacle à son utilisation à long terme.

## Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

### ● Physiopathologie

La production ectopique de vasopressine par des tumeurs de la tête et du cou (3 %), le carcinome pulmonaire à petites cellules du poumon (15 %) et d'autres cancers du poumon

(1 %) cause le syndrome de la sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone* [SIADH]), qui se caractérise par les anomalies suivantes : hyponatrémie, hypo-osmolalité, excrétion urinaire excessive de sodium, osmolalité urinaire anormalement élevée par rapport à la faible osmolalité du sérum avec fonctionnement normal des reins, des surrénales et de la thyroïde. D'autres tumeurs malignes (tumeurs cérébrales primaires, néoplasies hématologiques, tumeurs cutanées, mammaires, gastro-intestinales, gynécologiques, prostatiques et sarcomes) sont des causes rares de ce syndrome clinique.

### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Dans la plupart des cas, l'hyponatrémie est asymptomatique, mais une altération de l'état mental et des convulsions peuvent se développer lorsque la concentration de sodium sérique est inférieure à 120 mEq/l. En état d'hyponatrémie, les femmes en âge de procréer peuvent être victimes d'une dégénérescence cérébrale profonde.

#### Traitement

Une restriction hydrique peut être efficace comme traitement à court terme, mais il est difficile de la maintenir sur une longue période. Des liquides hypertoniques peuvent être administrés avec la plus grande prudence aux patients symptomatiques; on doit surveiller la concentration de sodium sérique pour éviter une augmentation de plus de 12 mEq/jour. La désmécycline, 150 à 300 mg/jour, peut bloquer les effets de la vasopressine sur le rein et constitue un moyen efficace à long terme chez des patients atteints d'un cancer. Le tolvaptan<sup>3</sup> oral et le conivaptan par voie intraveineuse sont des antagonistes du récepteur de type 2 de la vasopressine et s'avèrent actifs dans le traitement de l'hyponatrémie.

## Syndromes rares de production hormonale ectopique

### Ostéomalacie induite par une tumeur

Un syndrome clinique caractérisé par une hypophosphatémie profonde, une faiblesse musculaire et une ostéomalacie peut être causé par des tumeurs mésoenchymateuses (ostéoblastome, ostéosarcome à cellules géantes, hémangiocyte et, plus rarement, cancer de la prostate et du poumon). Le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF-23), muté dans le rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant, est surexprimé dans les tumeurs causant cette maladie. La thérapie vise à corriger l'hypophosphatémie par des suppléments oraux ou intraveineux et par traitement à la vitamine D. L'ablation chirurgicale de la tumeur est curative. L'identification de la surexpression du FGF-23 comme facteur en cause pourrait conduire à l'élaboration d'antagonistes spécifiques.

## Syndromes hématologiques

Le rein est le principal site de production d'érythropoïétine; par conséquent, la production d'érythropoïétine, relativement fréquente, par des tumeurs rénales bénignes ou malignes n'est pas, à proprement dit, un syndrome de production hormonale « ectopique ». En revanche, la production d'érythropoïétine par des hémangioblastomes cérébelleux (chapitre 14), des fibromes utérins, des phéochromocytomes ou des tumeurs ovariennes (chapitre 24) et hépatiques (chapitre 21) peut être considérée comme « ectopique ». Les patients atteints d'une production excessive d'érythropoïétine peuvent ou non être atteints de polyglobulie. Dans d'autres syndromes, moins bien définis, certaines tumeurs sécrètent la thrombopoïétine ou un facteur stimulant les colonies. Ces affections sont traitées par résection de la tumeur ou par une chimiothérapie appropriée.

## Hypertension

Des carcinomes rénaux (tumeur de Wilms, carcinome à cellules rénales, hémangiopéricytome), pulmonaires (carcinome à petites cellules, adénocarcinome), hépatiques, pancréatiques et ovariens peuvent produire de la rénine. Les conséquences chez ces patients peuvent être : hypertension, hypokaliémie et production accrue d'aldostérone. Les traitements par antagonistes de l'aldostérone ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peuvent être efficaces.

## Production d'hormone de croissance et de prolactine

On a observé de rares cas de production d'hormone de croissance par des adénocarcinomes pulmonaires et gastriques ainsi que des cas de production de somatolibérine par des tumeurs des ilots, des tumeurs carcinoïdes bronchiques et des carcinomes pulmonaires à petites cellules (chapitre 16). Une augmentation de la production de prolactine est un phénomène rare associé à des lymphomes et à des cancers du poumon, du côlon, du rein et de la cavité buccale. Une hyperprolactinémie produit de la galactorrhée et une aménorrhée chez les femmes et un hypogonadisme et une gynécomastie chez les hommes. Le traitement par des agonistes dopaminergiques (bromocriptine, quinagolide ou cabergoline), qui est efficace en cas de prolactinome hypophysaire, devrait être tenté, mais il est le plus souvent inefficace.

## Références

1. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 4431-7.
2. Body JJ, Lipton A, Gralow J, et al. Effects of denosumab in patients with bone metastases with and without previous bisphosphonate exposure. *J Bone Miner Res* 2010; 25 : 440-6.
3. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2007; 355 : 2099-112.

## Lectures suggérées

- Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; **11** : 117–26. *Revue de la pathogénie et du diagnostic.*
- Kacprowicz RF, Lloyd JD. Electrolyte complications of malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; **24** : 553–65. *Revue concise du diagnostic et du traitement des anomalies électrolytiques, dont l'hyponatrémie, l'hypoglycémie et l'hypercalcémie, mettant en danger la vie de patients cancéreux.*
- Peri A, Pirozzi N, Parenti G, et al. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Endocrinol Invest* 2010; **33** : 671–82. *Revue.*
- Santarpia L, Koch CA, Sarlis NJ. Hypercalcemia in cancer patients : pathobiology and management. *Horm Metab Res* 2010; **42** : 153–64. *Synthèse des données revues par des experts concernant la physiopathologie et le traitement de l'hypercalcémie en cas de cancer.*
- Verbalis JG. Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocrinol Nutr* 2010; **57** : 30–40. *Revue portant notamment sur l'utilisation du tolvaptan.*

# Syndromes paranéoplasiques et autres effets non néoplasiques du cancer

Hope S. Rugo

(Chapitre 187, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## ● Définition

Les manifestations cliniques directes de cancer sont généralement dues à des effets locaux de la croissance tumorale, que ce soit dans le site principal ou à un site distant, ou ne sont pas spécifiques, comme anorexie, malaises, perte de poids, sueurs nocturnes et fièvre. Le terme *paranéoplasie*, « à côté du cancer », a été couramment utilisé pour désigner les effets à distance qui ne peuvent être attribués ni à l'invasion directe ni à des métastases à distance.

## ● Épidémiologie

Ces syndromes peuvent être le premier signe d'une tumeur maligne et affecter jusqu'à 15 % des patients atteints d'un cancer. Toutefois, si les patients cachectiques sont exclus, l'incidence se réduit probablement à quelques pour cent.

Les syndromes paranéoplasiques sont importants sur le plan clinique pour diverses raisons. Premièrement, ils peuvent être le premier signe ou symptôme d'un cancer sous-jacent. Jusqu'à deux tiers des syndromes paranéoplasiques se manifestent avant que la tumeur maligne associée ne soit diagnostiquée. Dans certains cas, le syndrome paranéoplasique peut être associé à des tumeurs relativement petites ; la reconnaissance de ces associations peut conduire à un diagnostic plus précoce et le traitement peut être plus efficace. Deuxièmement, l'une des caractéristiques d'un syndrome paranéoplasique est que son évolution est généralement parallèle à celle de la tumeur. Par conséquent, un traitement efficace de la tumeur maligne sous-jacente s'accompagne souvent d'une amélioration ou d'une résolution du syndrome. À l'inverse, le retour des symptômes systémiques peut annoncer la récurrence du cancer. Cependant, les syndromes neurologiques paranéoplasiques font exception ; les dommages occasionnés aux structures du système nerveux peuvent être irréversibles. Troisièmement, les manifestations cliniques du syndrome paranéoplasique (ou les effets toxiques des troubles

électrolytiques) peuvent, plus que le cancer sous-jacent, menacer la vie ou altérer la qualité de vie.

## ● Physiopathologie

Les syndromes paranéoplasiques relèvent de divers mécanismes, les troubles endocriniens (chapitre 5) et neurologiques étant les mieux compris. Les étiologies possibles sont les suivantes. (1) La tumeur sécrète des protéines normalement non produites par le tissu dont elle dérive (par exemple un syndrome endocrinien ectopique ou une destruction locale des tissus par des cytokines sécrétées par la tumeur). (2) Des anticorps dirigés contre des antigènes exprimés de manière aberrante par la cellule tumorale réagissent de manière croisée avec des antigènes normalement exprimés par d'autres tissus (par exemple les syndromes neurologiques). (3) Certains effets sont liés à des produits tumoraux non identifiés ou à des complexes immuns circulants associés à la tumeur (par exemple ostéoarthropathie compliquant un carcinome bronchique ; chapitre 16). Les signes cliniques peuvent ressembler à ceux d'affections non cancéreuses de type métabolique, hématologique, dermatologique ou neuromusculaire, mais ils peuvent aussi être propres à un syndrome d'origine tumorale. Même des symptômes non spécifiques comme la fièvre et l'amaigrissement peuvent être qualifiés de paranéoplasiques, car ils sont dus à la production de facteurs spécifiques (par exemple le facteur de nécrose tumorale) par les cellules tumorales ou par des cellules normales en réponse à la tumeur (voir plus loin).

## ● Diagnostic

Face à des symptômes ou à des signes de syndrome paranéoplasique, on doit concentrer les examens de dépistage (tableau 6-1) sur les cancers les plus fréquents. En cas de résultats négatifs, les investigations devront être répétées après quelques mois. Si la relation entre le syndrome et un

cancer est moins claire ou moins fréquemment observée, les investigations devront être axées sur les risques et les symptômes individuels du patient.

### Tableau 6-1 Examen clinique et diagnostic des syndromes paranéoplasiques

Caractériser une anomalie; procéder à des examens de laboratoire et à une biopsie si nécessaire.  
Rechercher soigneusement des symptômes et des signes supplémentaires.  
Éliminer les causes fréquentes.  
S'il n'y a pas d'étiologie évidente, penser à un syndrome paranéoplasique.  
Si les résultats sont compatibles avec un syndrome connu, rechercher la tumeur sous-jacente.  
Si les signes et les symptômes sont compatibles avec un syndrome paranéoplasique connu, rechercher un cancer primitif inconnu ou récurrent, ou évaluer la progression d'une tumeur primaire connue.  
Le dépistage doit inclure un examen physique soigneux des seins, des organes gynécologiques et de la prostate; hématologie de base, chimie et analyses d'urine; radiographie thoracique et mammographie.  
En cas de symptômes ou de signes suspects ou d'anomalies biologiques, une tomодensitométrie (TDM) de l'abdomen et du pelvis ou une tomographie par émission de positons est indiquée. En fonction du contexte, il peut être indiqué de rechercher des anticorps pour un syndrome paranéoplasique neurologique et/ou d'effectuer une biopsie cutanée.  
Envisager un traitement du cancer et/ou un traitement palliatif approprié et, lorsque cela est possible, en association avec un traitement immunosuppresseur pour les symptômes paranéoplasiques.

C'est le cancer pulmonaire à petites cellules (chapitre 16) qui est le plus fréquemment associé à des syndromes paranéoplasiques, probablement en raison de son origine neuroectodermique. Les autres tumeurs se compliquant souvent d'un syndrome paranéoplasique comprennent divers adénocarcinomes, surtout mammaires (chapitre 23) et ovariens (chapitre 24), ainsi que les maladies lymphoprolifératives (en particulier la maladie de Hodgkin; chapitre 11) et les thymomes.

## Syndromes paranéoplasiques neurologiques

### ● Physiopathologie

Des données de plus en plus convaincantes suggèrent que les mécanismes à la base de la plupart des syndromes neurologiques associés au cancer sont de nature auto-immune (tableau 6-2). Les tumeurs expriment des antigènes, dits onconeuronaux, normalement restreints au système nerveux et situés à la surface des neurones. Les anticorps anti-neuronaux qui sont produits contre les nouveaux antigènes des cellules tumorales circulent dans le sérum et le liquide céphalorachidien et, chez certains patients, provoquent des lésions dans les tissus normaux qui expriment l'antigène. L'examen anatomopathologique montre des infiltrats lymphocytaires périvasculaires et interstitiels dans les sites cérébraux touchés. Comme le révèle l'immunofluorescence indirecte, le sérum de ces patients contient des anticorps qui se lient aux neurones. Des troubles induits par les anticorps contre des antigènes de surface des neurones ou des pro-

Tableau 6-2 Syndromes paranéoplasiques neurologiques, anticorps associés et cancers

Syndrome neurologique	Tableau clinique	Anticorps	Cancer associé
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	Voir texte	Anti-VGCC Anti-SOX1	CPPC (> 80 %)
Encéphalomyélite/neuropathie sensorielle subaiguë paranéoplasique	Voir texte	Anti-Hu Anti-SOX1	CPPC (75–80 %), neuroblastome
		Anti-amphiphysine	
		Anti-Ma	CPPC, sein
		Anti-Trk (sensorielle)	Divers carcinomes Lymphome
	Psychose aiguë	Anti-NMDA	Tératome ovarien
Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique	Voir texte	Anti-Yo Anti-SOX1	Sein, ovaire et autres cancers gynécologiques
		Anti-Ri	
		Anti-Hu	Sein (50 %)
		Anti-Tr, Anti-GluR	CPPC
		Anti-Ma	Lymphome de Hodgkin Divers carcinomes
Encéphalopathie limbique	Syndrome amnésique subaigu, troubles affectifs, convulsions DD : encéphalite herpétique Amélioration fréquente avec le traitement de la tumeur sous-jacente; l'immunosuppression n'a pas d'effet bénéfique évident	Anti-Hu, anti-amphiphysine, anti-SOX1, anti-VGCC, anti-AMPA	CPPC
		Anti-Ta	Testicule, sein

Opsoclonus/myoclonus	Mouvements oculaires saccadés avec ataxie et myoclonie La plupart surviennent chez des enfants atteints de neuroblastome L'histologie révèle une perte diffuse des cellules de Purkinje Le traitement de la tumeur sous-jacente peut améliorer les symptômes; l'ACTH, un corticoïde et des IgIV peuvent aussi être bénéfiques	Anti-Ri	Sein (70 %), ovaire
		Anti-Hu	CPPC, neuroblastome (50 %)
		Anti-amphiphysine	CPPC
		Anti-Ta	Testicule
Syndrome de l'homme raide	Raideur et rigidité musculaires progressives, avec spasmes musculaires intermittents et douloureux. EMG : déclenchements continus de potentiels dans les unités motrices Traitement par des relaxants musculaires; peut s'améliorer avec le traitement du cancer	- Anti-amphiphysine	Sein, CPPC
		Anti-GAD	Sein
Neuromyotonie	Raideur musculaire diffuse avec crampes; peut être associée à la myasthénie Répond au traitement de la tumeur et à l'immunosuppression	Anti-VGCC	Thymome

**Syndromes visuels**

RAC	Perte visuelle graduelle à aiguë et progressive	Antirétiniens, antirécoverine	CPPC
RAM	Répondrait à un traitement immunosuppresseur et aux plasmaphèreses	Anticellule bipolaire	Mélanome
Prolifération mélanocytaire diffuse bilatérale		?	Cancer gynécologique Divers adénocarcinomes

**Syndromes sans anticorps associés identifiés**

Neuropathies démyélinisantes (comprenant PDC, mononévrite mutiplex)	Sensorielles plus fréquentes que motrices ou les deux Peuvent s'améliorer avec le traitement de la paraprotéine, plasmaphérese	La paraprotéine IgM peut réagir de manière croisée avec MAG, cryoglobulines	Néoplasmes des plasmocytes et lymphoprolifératifs, myélome ostéosclérotique, POEMS, amyloïde, CPPC, autres carcinomes
Myélopathie nécrosante	Symptômes associés au degré de dysfonctionnement de la moelle épinière Détérioration rapide et mort		Divers carcinomes et lymphomes
Maladie des motoneurones	Semblable à la SLA avec fatigue progressive; peut s'améliorer avec des plasmaphèreses et le traitement de la paraprotéinémie		Néoplasmes des plasmocytes et lymphoprolifératifs
Polymyosite/dermatomyosite	Relation inexplicée avec le cancer, risque plus élevé en cas de dermatomyosite Peut s'améliorer avec le traitement du cancer; sinon, il faut traiter comme une forme idiopathique		

ACTH = hormone corticotrope; AGNA = *antigliial nuclear antibody*; AMPA = acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique; amphiphysine = protéine associée aux vésicules synaptiques; CPPC = cancer pulmonaire à petites cellules; DD = diagnostic différentiel; EMG = électromyogramme; GAD = glutamate décarboxylase; GluR = récepteur du glutamate; IgIV = immunoglobulines intraveineuses; IgM = immunoglobuline M; MAG = *myelin-associated glycoprotein*; NMDA = *N*-méthyl-D-aspartate; PDC = polyneuropathie démyélinisante chronique; POEMS = *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, and skin changes associated with osteosclerotic myeloma*; RAC = rétinopathie associée à un carcinome; RAM = rétinopathie associée au mélanome; SLA = sclérose latérale amyotrophique; VGCC = *voltage-gated calcium channels* (canaux à calcium dépendant du voltage); VGKC = *voltage-gated potassium channel* (canaux à potassium dépendant du voltage).

téines synaptiques peuvent survenir avec ou sans association à une tumeur; dans les deux circonstances, l'immunothérapie peut s'avérer utile.

On ignore quels sont les facteurs de susceptibilité qui prédisposent au syndrome neurologique paranéoplasique. En plus des dommages directs causés par les anticorps,

des données probantes indiquent que l'immunité cellulaire contribue au processus auto-immun, comme le suggèrent les infiltrats de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> dans des tissus neurologiques prélevés, après la mort, chez des patients atteints de syndrome paranéoplasique neurologique. Ces observations combinées avec le constat que les patients produisant des

anticorps (avec ou sans syndrome paranéoplasique neurologique) peuvent bénéficier d'une survie plus longue que les patients par ailleurs similaires, mais sans anticorps circulants, suggèrent que les réactions immunitaires peuvent avoir une certaine efficacité contre la tumeur; elles pourraient être suscitées par une expression aberrante d'antigènes natifs.

### ● Manifestations cliniques

Les syndromes paranéoplasiques neurologiques peuvent impliquer le cerveau, les nerfs crâniens, la moelle épinière, les ganglions des racines dorsales, les nerfs périphériques, la jonction neuromusculaire, le muscle ou plusieurs niveaux du système nerveux. Peut-être en raison de la réactivité croisée des anticorps, il n'est pas rare que les patients développent plus d'un syndrome paranéoplasique, ce qui rend le diagnostic d'un syndrome particulier plus difficile. Les troubles paranéoplasiques classiques comprennent ceux dont les manifestations cliniques sont uniques et souvent associées au cancer; les syndromes non classiques surviennent souvent en l'absence de cancer et peuvent être difficiles à identifier. Le diagnostic différentiel des syndromes paranéoplasiques neurologiques comprend des présentations idiopathiques du même syndrome, des effets secondaires de la chimiothérapie (chapitre 1) et de la radiothérapie (tableau 6-2), des infections (généralement associées à des maladies lymphoprolifératives), une maladie vasculaire (notamment un infarctus ou une hémorragie) ainsi que des anomalies métaboliques et nutritionnelles (notamment les syndromes paranéoplasiques hormonaux). La thérapie comprend le traitement de la tumeur sous-jacente ainsi qu'une thérapie immunosuppressive avec ou sans plasmaphérèse. Malheureusement, si on obtient une amélioration du déficit neurologique par ces traitements, celle-ci est généralement modeste.

### ● Diagnostic

Un patient se plaignant de troubles neurologiques indépendamment d'un diagnostic antérieur de cancer devrait subir des examens adaptés à la recherche de maladies telles qu'une tumeur primaire du système nerveux central (SNC), un cancer métastatique, des saignements, des accidents vasculaires et une infection. En règle générale, la démarche diagnostique comprend une anamnèse minutieuse en ce qui concerne le début, les symptômes associés et d'autres affections médicales générales, ainsi qu'un examen attentif physique et neurologique. Les investigations devraient comporter un examen par imagerie par résonance magnétique (IRM) et, si l'IRM est normale ou montre un rehaussement leptoméningé, une analyse des protéines et des cellules du liquide céphalorachidien (LCR). Si aucun signe de maladie primaire du SNC n'est trouvé, un examen du corps entier par tomographie par émission de positons (TEP) ou par tomographie par émission de positons (TDM) ainsi que les analyses habituelles de laboratoire peuvent dépister un cancer non détecté.

En cas de suspicion de syndrome neurologique paranéoplasique, il faut rechercher, dans le sérum et le LCR, des anticorps antineuronaux dirigés contre des protéines cellulaires de surface ou intracellulaires (voir tableau 6-2). Toutefois, un degré élevé de spécificité des anticorps pour

un syndrome particulier ne prouve pas que les anticorps soient pathogènes. Trouver des anticorps circulants est utile, mais ne constitue pas une preuve diagnostique d'un syndrome particulier; des patients peuvent avoir des anticorps circulants en l'absence du syndrome clinique, et la plupart des cancers pulmonaires, mammaires ainsi que de nombreux cancers mammaires et gynécologiques expriment des antigènes neuronaux, alors que le titre d'anticorps est généralement beaucoup plus faible que celui observé en cas de syndrome neurologique paranéoplasique. Des taux élevés d'anticorps dans le sérum et leur présence dans le LCR sont plus spécifiques. Un diagnostic de syndrome neurologique paranéoplasique devrait susciter une recherche raisonnable d'un cancer fréquemment associé (voir tableau 6-1). Les examens par TEP et TDM améliorent la détection des cancers là où d'autres tests de dépistage sont négatifs, en particulier lorsque l'on trouve chez ces patients des anticorps antineuronaux.

## Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton – Anticorps anti-VGCC et anti-SOX1

### ● Définition et épidémiologie

Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) est l'un des premiers à avoir été reconnu et fait partie des syndromes paranéoplasiques neurologiques les plus fréquents; il est l'un des quelques syndromes pour lesquels le rôle pathogénique d'autoanticorps est évident. Cette affection touche 1 à 2 % des patients atteints de cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC), et jusqu'à deux tiers des cas sont associés à un cancer sous-jacent.

### ● Physiopathologie

Le SMLE est dû à un défaut dans la libération d'un neurotransmetteur (l'acétylcholine) par les neurones présynaptiques à la jonction neuromusculaire et en d'autres sites. La libération d'acétylcholine dépend de canaux à calcium dépendant du voltage (*voltage-gated calcium channels* [VGCC]) de type P; des anticorps anti-VGCC sont retrouvés dans le sérum de plus de 85 % des patients atteints de SMLE. Le syndrome paranéoplasique et le SMLE idiopathique sont cliniquement et immunologiquement similaires, mais un anticorps récemment découvert est associé de manière significative à la présence d'un CPPC. Des anticorps dits AGNA (*antigliial nuclear antibodies*) se lient à l'antigène nucléaire SOX1 de cellules gliales cérébelleuses spécialisées. Des anticorps anti-SOX1 ont été identifiés dans le sérum de plus de 60 % des patients atteints de SMLE paranéoplasiques et constituent, semble-t-il, un marqueur relativement spécifique de tumeur maligne sous-jacente. Des anticorps anti-SOX, ainsi que des anticorps dirigés contre la protéine Zic, ont été trouvés chez les patients atteints de divers autres syndromes neurologiques paranéoplasiques associés au CPPC, ainsi que dans le sérum des patients souffrant d'un CPPC sans symptômes neurologiques.

### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Cliniquement, les patients ont une faiblesse de la partie proximale des membres inférieurs, avec amélioration de la résistance après plusieurs secondes de contraction volontaire

soutenue. Les symptômes autonomes, notamment bouche sèche, ptose et impuissance, sont également fréquents. Les patients peuvent aussi souffrir de troubles du SNC, tels que encéphalomyélite et dysfonctionnement cérébelleux, ainsi que de neuropathie périphérique, conséquence d'une réactivité croisée ou de la présence d'une combinaison d'anticorps. Le diagnostic repose sur un électromyogramme, qui montre une *augmentation* du potentiel d'action musculaire avec une stimulation nerveuse répétée supérieure à 10 Hz (à l'opposé de la myasthénie). Comme dit plus haut, les anticorps anti-SOX1 sont significativement associés à la présence d'un CPPC.

### Traitement

En combinaison avec le traitement du cancer sous-jacent, on recourt aux plasmaphèreses et aux perfusions intraveineuses d'immunoglobulines (IgIV) pour éliminer les anticorps et supprimer leur production. Une suppression réussie du néoplasme primaire peut aboutir à la résolution des symptômes. La transmission neuromusculaire peut être améliorée par la pyridostigmine, la 3,4-diaminopyridine et la guanidine<sup>1</sup>.

## Encéphalomyélite subaiguë paranéoplasique et neuropathie sensorielle subaiguë – Anticorps anti-Hu

Ces maladies hétérogènes peuvent affecter les hémisphères cérébraux, le système limbique, le cervelet, le tronc cérébral, la moelle épinière, les racines dorsales et les ganglions nerveux autonomes.

### ● Physiopathologie

Environ 75 à 80 % des cas d'encéphalomyélite paranéoplasique et de neuropathie sensorielle subaiguë sont associés à un CPPC (chapitre 16), diverses autres tumeurs représentant le reste. La plupart des patients ont des autoanticorps circulants contre l'antigène neuronal Hu ; quelques-uns en sont apparemment dépourvus ou produisent des anticorps contre d'autres protéines. On a rapporté que le sérum d'un patient atteint de neuropathie sensorielle subaiguë perturbait le fonctionnement du récepteur Trk d'une neurotrophine, ce qui suggère la production d'autoanticorps anti-Trk. Bien que la perte neuronale s'accompagne d'infiltrats lymphocytaires périvasculaires et leptoméningés, la pathogénie de ce syndrome est inconnue.

### ● Manifestations cliniques

Les manifestations les plus courantes sont liées à une neuropathie sensorielle subaiguë : engourdissements par plaques et asymétriques, paresthésies brûlantes ou douloureuses, ataxie sensorielle avec perte de proprioception et de perception des vibrations. Les patients peuvent également se présenter avec une dégénérescence cérébelleuse subaiguë ou une encéphalite du tronc cérébral, et presque tous les patients ont des signes de lésions multifocales dans le SNC et les ganglions des racines dorsales.

### ● Diagnostic

Le diagnostic repose sur des bases cliniques, mais il est conforté par la mise en évidence d'anticorps circulants dans le sérum. Les résultats de l'IRM sont habituellement normaux ; dans le LCR, le taux de protéines et le nombre de lymphocytes peuvent être anormalement élevés. L'évolution habituelle est la détérioration au cours des semaines et des mois, avec une stabilisation à un niveau d'invalidité neurologique grave.

### Traitement

Le traitement a été en grande partie un échec, mais l'état de quelques patients a été amélioré par un traitement immunosuppresseur, notamment la prednisone et des IgIV.

## Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique – Anticorps anti-Yo

Une dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique est généralement la première manifestation du cancer. Environ 90 % des cas compliquent un cancer du sein, des ovaires ou d'autres tumeurs gynécologiques, un CPPC ou une maladie de Hodgkin.

### ● Physiopathologie

Les patients atteints de dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique et d'un carcinome mammaire, ovarien ou d'un autre site gynécologique ont des taux élevés d'anticorps contre l'antigène Yo des cellules de Purkinje dans le sérum et le LCR, mais des anticorps dirigés contre d'autres antigènes des cellules de Purkinje peuvent également être trouvés (voir [tableau 6-2](#)). L'autopsie révèle une perte presque complète des cellules de Purkinje du cervelet, avec parfois des infiltrats inflammatoires.

### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Les symptômes, dysarthrie, ataxie et dysfonction oculomotrice, apparaissent souvent brusquement. Des syndromes tels qu'une encéphalomyélite paranéoplasique ou un SMLE peuvent être superposés. Le diagnostic repose sur les signes cliniques et peut être conforté par la présence d'anticorps circulants, mais des anticorps anti-Yo sont également trouvés chez des patients atteints de divers troubles cérébelleux, mais sans trace de cancer, même au cours du suivi. L'analyse du LCR peut révéler une pléocytose et une teneur élevée en protéines, mais les résultats peuvent être normaux. L'IRM peut montrer une atrophie cérébelleuse diffuse mais elle est souvent normale.

### Traitement

Le traitement de la malignité sous-jacente entraîne parfois une amélioration significative de la fonction cérébelleuse. Une thérapie immunosuppressive s'est rarement avérée bénéfique.

## Syndromes paranéoplasiques dermatologiques

### ● Manifestations cliniques et diagnostic

La reconnaissance de manifestations cutanées liées à un cancer peut être essentielle pour le diagnostic précoce et un traitement efficace du néoplasme, mais certains syndromes ne sont observés qu'à un stade avancé, quand la maladie est incurable. Les manifestations cutanées comprennent l'envahissement direct de la peau par une tumeur ainsi que des effets à distance du cancer.

Des altérations cutanées bénignes peuvent être les seuls signes de syndromes génétiques qui prédisposent à des tumeurs au cours d'une vie (voir [tableau 6-3](#)). La reconnaissance de ces syndromes est essentielle pour le dépistage, le diagnostic précoce et le conseil génétique aux membres d'une famille touchée.

Les associations entre les syndromes cutanés et des tumeurs malignes sous-jacentes peuvent être difficiles à confirmer. En règle générale, et contrairement aux syndromes paranéoplasiques neurologiques, la maladie de la peau et le cancer devraient suivre une évolution parallèle, et les deux diagnostics devraient être posés en même temps (voir [tableau 6-4](#)). Certaines lésions de la peau sont presque

toujours associées à un cancer. D'autres, cependant, ne sont pas spécifiques et accompagnent le plus souvent des affections non cancéreuses, ce qui rend difficile, voire impossible, d'établir un lien entre la maladie de la peau et le néoplasme sous-jacent. En outre, des biopsies de la lésion cutanée sont généralement non spécifiques, présentant des caractéristiques identiques à celles d'une même lésion liée à une affection bénigne. La production d'autoanticorps induits par une tumeur a rarement été associée à des syndromes paranéoplasiques dermatologiques, bien que des infiltrats de cellules inflammatoires puissent être observés.

Le constat d'une nouvelle lésion cutanée qui est presque toujours associée à un cancer sous-jacent (par exemple le syndrome de Bazex, l'érythème gyratum repens) devrait inciter à une recherche directe de la tumeur. En revanche, le diagnostic de lésions fréquentes qui ne sont que rarement associées au cancer (par exemple du prurit ou une dermatomyosite) doit susciter un examen physique soigneux et un recours aux tests de routine pour le dépistage du cancer ainsi qu'une attention continue au cours du temps à cette association possible. On ignore l'étiologie de la plupart des syndromes paranéoplasiques dermatologiques. Le diagnostic d'un tel syndrome est fondé sur les caractéristiques cliniques et histologiques, notamment les dépôts d'immunoglobuline G (IgG)

**Tableau 6-3 Syndromes génétiques avec manifestations cutanées associées à un risque accru de cancer systémique**

Syndrome génétique	Lésion cutanée	Mutation génétique	Cancers associés	Risque
Torre (Muir-Torre)	Tumeurs multiples des glandes sébacées, cancers basocellulaires	Mutations des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN entraînant une instabilité microsatellitaire ( <i>MSH2</i> , 2p22-p21)	Cancers GI et GU	Élevé
Gardner	Multiplés kystes épidermiques et sébacés de la face et du cuir chevelu, tumeurs desmoïdes de la peau, ostéomes de la face et de la tête, polypes GI	Gène suppresseur des tumeurs coliques et de la polypose adénomateuse (5q21-q22)	Cancers GI	Élevé
Cowden	Hamartomes multiples de la peau et des muqueuses (trichilemmomes), lipomes	Gène suppresseur de tumeur <i>PTEN/MMAC1</i>	Sein, thyroïde	Élevé
NEM 2B	Neurinomes muqueux papulaires multiples sur les lèvres, l'oropharynx, les conjonctives	Proto-oncogène ( <i>RET</i> ) codant un récepteur à activité de tyrosine kinase	Carcinome médullaire de la thyroïde, phéochromocytome	Élevé
Ataxie-télangiectasie	Télangiectasies faciales, conjonctivales	Gène <i>ATM</i> (11q22-23)	Lymphomes	Moyen
Neurofibromatose type 1	Taches café au lait, taches de rousseur axillaires, neurofibromes	Gène <i>NF1</i> (17q11.2)	Neurofibrosarcome, phéochromocytome, neurinomes acoustiques	Faible
Peutz-Jeghers	Macules pigmentées sur les lèvres, muqueuse buccale, mains, pieds; polypes hamartomateux GI	Gène <i>STK11/LKB1</i> (19p13.3)	GI, pancréas, ovaire, testicule	Faible
Nævomatose basocellulaire de Gorlin	Cancers basocellulaires multiples	Gène <i>PTCH1</i> (9q22) menant à une activation de la signalisation hedgehog	Cancers basocellulaires, médulloblastome, fibrosarcome	Faible
Bloom	Rougeur télangiectasique de la peau dans les zones exposées à la lumière, retard de croissance	Gène d'une ADN hélicase ( <i>RECQL3</i> )	Lymphomes, leucémies	Moyen

GI = gastro-intestinal; GU = génito-urinaire; NEM = néoplasie endocrinienne multiple.

Tableau 6-4 Exemples de lésions cutanées et rhumatologiques associées à des cancers

Syndrome	Tableau clinique	Cancer associé	Risque
<b>Cutané</b>			
Acanthosis nigricans	Hyperpigmentation brune, verruqueuse et veloutée dans les plis cutanés et les muqueuses	Cancer gastrique (aussi endocrinopathies)	Élevé
Hypertrichose lanugineuse acquise	Poils lanugineux, longs, fins, non pigmentés sur la face, le tronc, les membres, les creux axillaires	Carcinomes du poumon, du côlon, du sein, de l'utérus, de la vessie et lymphome (observée aussi en cas de sida, d'anorexie, de thyrotoxicose, porphyrie, médicaments)	Modéré à élevé
Tylose acquise	Hyperkératose des paumes des mains	Cancers pulmonaire et œsophagien	Probablement faible
Syndrome de Bazex	Lésions papulosquameuses, acrales, hyperkératosiques, onychodystrophie	Carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx, larynx, bronches, œsophage	Élevé
Maladie de Paget extramammaire	Dermatite superficielle	Cancers génito-urinaires et rectaux	Modéré à élevé
Signe de Leser-Trélat	Éruption diffuse de kératoses séborrhéiques	Cancers gastro-intestinaux (observés aussi avec l'âge)	Probablement modéré
Paumes en forme de tripes	Paumes épaissies et veloutées	Cancers pulmonaire et gastrique (presque toujours en association avec acanthosis nigricans)	Élevé
Érythème migratoire nécrolytique	Éruption érythémateuse, circinée, érosive, stomatite	Glucagonome	Probablement modéré
Érythème gyratum repens	Anneaux concentriques sur le tronc et les extrémités proximales; possibilité de prurit	Carcinomes du poumon, de l'œsophage et du sein	Élevé
Érythrodermie	Érythème diffus	Lymphome	Faible à modéré
Pemphigus paranéoplasique	Lésions érythémateuses douloureuses avec vésicules; ulcérations des muqueuses	Lymphome	Élevé
Syndrome de Sweet	Nodules ou plaques rouges, fièvre, infiltrats neutrophiliques dermiques	Leucémie myéloïde aiguë (aussi avec infection)	Modéré
Prurit	Excoriations, le prurit survient aux extrémités, partie supérieure du tronc, surfaces d'extension	Lymphome et néoplasmes myéloprolifératifs (en particulier polycythémie vraie)	Faible
<b>Cutané avec arthrite ou myopathie</b>			
Amyloïdose	Papules et nodules cireux, parfois avec une arthrite symétrique associée; insuffisance rénale	Myélome multiple	Modéré
Fasciite palmaire-polyarthrite	Épaississement du fascia palmaire; arthrite inflammatoire symétrique distale	Cancer ovarien	Faible
Panniculite-arthrite	Nodules sous-cutanés sensibles érythémateux; arthrite inflammatoire mono-articulaire ou polyarticulaire	Cancer du pancréas (aussi pancréatite)	Faible
Fasciite éosinophilique	Œdème, épaississement du derme et du fascia associé à des contractures articulaires	Cancer du sein, néoplasme myéloprolifératif, maladie lymphoproliférative	Faible
Dermatomyosite/polymyosite	Éruption héliotrope (érythème dans les zones périorbitaires); papules de Gottron (papules érythémateuses sur les articulations phalangiennes); myopathie proximale	Diverses tumeurs, surtout adénocarcinomes	Faible à modéré, plus élevé avec une dermatomyosite
<b>Articulaire</b>			
Hippocratisme digital	Déformation des doigts en baguettes de tambour	Cancer du poumon (aussi en cas de troubles cardiopulmonaires non cancéreux)	Faible
Ostéoarthropathie hypertrophique d'origine pulmonaire	Périostose des os longs; douleur et gonflement des articulations distales	Cancer du poumon	Élevé

(Suite)

Tableau 6-4 Suite

Syndrome	Tableau clinique	Cancer associé	Risque
Polyarthropathie carcinomateuse	Début soudain d'une arthrite séronégative à un âge avancé	Cancers du sein et du poumon	Faible à modéré
Goutte	Arthrite goutteuse classique, douloureuse et aiguë	Leucémies aiguës, lymphomes associés à un renouvellement et une lyse rapide des cellules tumorales	Faible
<b>Vasculaire</b>			
Vasculite leukocytoclasique	Purpura palpable, urticaire, éruption maculopapuleuse avec ou sans arthrite	Néoplasmes myéloprolifératifs et lymphoprolifératifs, myélodysplasie; rarement avec adénocarcinome et mélanome	Faible à modéré
Périartérite noueuse	Vasculite cutanée et/ou mésentérique; fièvre; myalgie; arthrite; mononévrite multiplex	Leucémie à tricholeucocytes	Faible
Syndrome de Raynaud	Syndrome de Raynaud classique avec évolution vers une nécrose digitale ou une gangrène	Lymphome, leucémie, myélome et cancers du poumon, des ovaires, de l'intestin grêle, du sein, du pancréas, du rein	Faible à modéré chez les patients de plus de 50 ans
Érythromélagie	Doigts érythémateux, douloureux, soulagé par l'aspirine	Néoplasmes myéloprolifératifs (en particulier thrombocytémie essentielle)	Modéré à élevé

et de C3 sur la membrane basale de la peau affectée dans divers syndromes, et sur la détection d'une tumeur maligne sous-jacente.

## Sélection de syndromes spécifiques

### Acanthosis nigricans

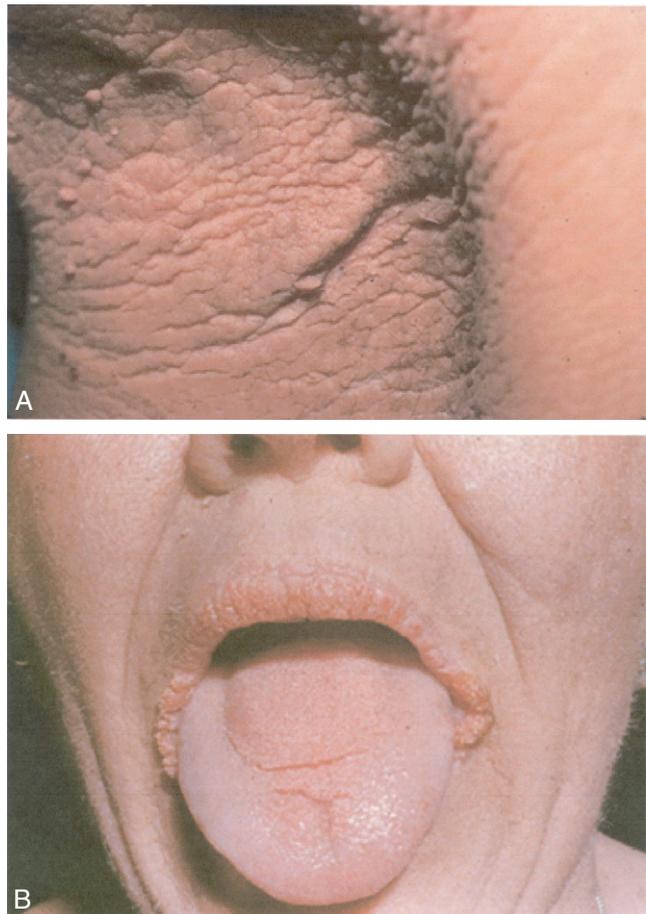
Un des syndromes paranéoplasiques les plus connus est l'acanthosis nigricans, dont la pathogénie reste inconnue. La tumeur peut produire des facteurs qui activent l'IGF (*insulin-like growth factor*) ou le récepteur de l'insuline dans la peau. On connaît de nombreuses tumeurs qui produisent du TGF- $\alpha$  (*transforming growth factor- $\alpha$* ), qui pourrait activer les récepteurs des facteurs de croissance épidermique et provoquer ainsi une hyperpigmentation et un épaissement de la peau.

#### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Les lésions de la peau (fig. 6-1) consistent en plaques verruqueuses, hyperpigmentées et veloutées au toucher, dans le cou, les aisselles, l'aîne, et dans certaines muqueuses, notamment les lèvres, la région périoculaire et l'anus. Bien que l'acanthosis nigricans puisse accompagner l'obésité ou des endocrinopathies bénignes, son apparition chez une personne âgée, surtout quand l'affection atteint les muqueuses, est fortement liée à des tumeurs malignes du tractus gastro-intestinal ainsi qu'à d'autres adénocarcinomes. Les lésions régressent souvent en cas de succès du traitement de la tumeur sous-jacente.

### Pemphigus paranéoplasique

Ce syndrome se manifeste par des lésions cutanéomuqueuses bulleuses et ulcéreuses avec acantholyse; il est principalement associé au lymphome (chapitres 10 et 11), à d'autres maladies lymphoprolifératives et aux cancers du thymus. Les patients ont des titres élevés d'anticorps qui sont dirigés contre des antigènes tumoraux et qui réagissent de manière croisée avec des antigènes de la jonction des cel-



**Fig. 6-1. Acanthosis nigricans.** **A.** Acanthosis nigricans paranéoplasique, avec une éruption hyperpigmentée et veloutée dans le creux axillaire d'un patient atteint d'un cancer gastrique. **B.** Acanthosis nigricans de la muqueuse buccale. Ce type de lésion est presque toujours associé à un cancer. (Remerciements au Dr Timothy Berger.)

lules épidermiques, notamment des protéines de la famille des plakines desmosomales et les desmoglénines; l'immunofluorescence indirecte montre des dépôts d'IgG et de C3 à la surface des kératinocytes et sur les membranes basales. Les titres d'anticorps peuvent corrélérer avec la gravité de la maladie cutanée et sa réponse au traitement.

### ● Diagnostic

Le diagnostic de pemphigus paranéoplasique repose sur des critères spécifiques majeurs, incluant une éruption cutanée polymorphe, en même temps qu'un cancer interne, et un profil caractéristique aux tests sériques d'immunoprécipitation. Les critères mineurs comprennent des signes histologiques d'acantholyse et la coloration intercellulaire et de la membrane basale avec des anticorps anti-IgG et anti-C3 en immunofluorescence directe ainsi que la coloration de l'urothélium de rat avec des anticorps dirigés contre la desmoplakine en immunofluorescence indirecte. Le développement du pemphigus paranéoplasique chez des patients atteints d'un lymphome (chapitres 10 et 11), de leucémie lymphoïde chronique (chapitre 9), de maladie de Castleman (chapitre 10) et, moins fréquemment, d'autres tumeurs malignes est de très mauvais pronostic et est souvent associé à une atteinte pulmonaire.

### Syndrome de Bazex

Le syndrome de Bazex est une éruption papulosquameuse, également appelée acrokératose paranéoplasique en raison de l'emplacement caractéristique des lésions hyperkératosiques à la paume des mains et à la plante des pieds. Il se développe en association avec un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (chapitre 15) ainsi qu'avec d'autres tumeurs malignes impliquant l'oropharynx ou le larynx. On a suggéré que le syndrome de Bazex était causé par des anticorps dirigés contre la tumeur mais qui, par réaction croisée, interagiraient avec des antigènes membranaires des kératinocytes ou des membranes basales; ces anticorps seraient semblables à ceux du pemphigus paranéoplasique. Une réponse immunitaire de type cellulaire à des antigènes épidermiques semblables à ceux de la tumeur pourrait aussi être impliquée.

### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Les lésions sont similaires en apparence aux plaques psoriasiques, mais on les trouve dans des endroits inattendus, notamment les oreilles, les ongles, les zones ganglionnaires, les doigts, la paume des mains et la plante des pieds. Ces lésions peuvent précéder, parfois d'un an, le diagnostic de cancer, et elles peuvent évoluer en parallèle avec la tumeur sous-jacente. Le principal diagnostic différentiel implique l'exclusion des formes acrales bénignes du psoriasis.

## Syndromes paranéoplasiques rhumatologiques

### ● Définition et épidémiologie

Une grande variété de syndromes paranéoplasiques rhumatologiques ont été associés à des tumeurs malignes sous-jacentes, mais la quasi-totalité de ces syndromes sont identiques aux formes bénignes correspondantes (voir

tableau 6-4). On distingue trois types principaux : cutané avec arthrite, articulaire et vasculaire. Les syndromes paranéoplasiques rhumatologiques peuvent coïncider avec le diagnostic de malignité ou le précéder de plusieurs années, bien que plus l'intervalle entre les diagnostics soit long, moins le lien avec le cancer paraisse probable. On sait que les patients atteints de diverses maladies rhumatologiques courent un risque accru de cancer ultérieur. Par exemple, le syndrome de Gougerot-Sjögren est associé à un risque légèrement accru de syndrome lymphoprolifératif, mais la cause de cette relation reste incertaine.

### ● Manifestations cliniques

Contrairement aux syndromes rhumatologiques non paranéoplasiques, les paranéoplasiques se caractérisent par un développement rapide, un âge de début plus tardif (> 50 ans), une sérologie négative et des épanchements sans marqueurs d'inflammation. Un chevauchement considérable existe entre les syndromes paranéoplasiques neurologiques, dermatologiques et rhumatologiques.

### ● Diagnostic

En général, quand un syndrome paranéoplasique rhumatologique est soupçonné, le dépistage doit inclure un examen physique, des analyses de laboratoire et l'imagerie habituelle, notamment une mammographie.

## Syndrome POEMS

Le myélome ostéosclérotique (chapitre 12) associé au syndrome POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, and skin changes suggestive of scleroderma*) est une maladie rare qui se manifeste par des syndromes paranéoplasiques neurologiques, rhumatologiques et dermatologiques sous les effets d'une paraprotéine. Il est probable que d'autres facteurs contribuent également à la pathogénie du syndrome POEMS, notamment la production élevée du facteur de croissance endothéliale vasculaire et de cytokines inflammatoires.

## Ostéoarthropathie hypertrophique

L'un des syndromes paranéoplasiques rhumatologiques les plus fréquents et spécifiques est l'ostéoarthropathie hypertrophique, qui se manifeste par une oligoarthrite ou une polyarthrite des articulations distales avec hippocratisme digital, une périostite sensible des os longs distaux et des épanchements synoviaux non inflammatoires. Une ostéoarthropathie hypertrophique peut toucher jusqu'à 10 % des patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire. Elle survient également avec d'autres tumeurs malignes pulmonaires, y compris les métastases pulmonaires provenant d'autres sites primaires. L'étiologie est inconnue. Les études de laboratoire révèlent souvent une accélération de la vitesse de sédimentation; les radiographies des os montrent une ossification linéaire des os longs distaux séparée par une zone radiotransparente du cortex sous-jacent (fig. 6-2). Le traitement est symptomatique à base d'anti-inflammatoires; la réussite du traitement de la tumeur sous-jacente peut améliorer les signes et les symptômes de ce syndrome.



**Fig. 6-2.** Ostéoarthropathie hypertrophique associée à un cancer pulmonaire et caractérisée par un soulèvement du périoste tibial (flèche). (Remerciements au Dr Lynne S. Steinbach.)

### Ostéomalacie d'origine tumorale

L'ostéomalacie induite par une tumeur est un syndrome paranéoplasique rare associé à des tumeurs mésenchymateuses bénignes et caractérisé par des taux sériques anormalement bas de 1,25-dihydroxyvitamine D et une perte rénale de phosphate que l'on croit être due à l'expression tumorale du facteur 23 de croissance des fibroblastes. Elle est décrite en détail au chapitre 5.

### Dermatomyosite et polymyosite

Une dermatomyosite ou une polymyosite serait, selon certains, associée à une tumeur maligne dans moins de 10 % des cas, mais pour d'autres, dans jusqu'à 60 % des cas. La dermatomyosite est plus étroitement et fréquemment liée à la malignité que la polymyosite. Les études de patients atteints de dermatomyosite rapportent que le risque de malignité sous-jacente serait de deux à quatre fois plus grand, le cancer pouvant être pulmonaire, ovarien, mammaire, digestif ou testiculaire. L'incidence réelle de cancer chez les patients atteints de dermatomyosite est probablement de l'ordre de 10 à 15 %. Bien que l'étiologie soit inconnue, des autoanticorps antimusculaires ont été décrits. Ces autoanticorps ne sont pas bien caractérisés et ne semblent pas être dirigés vers des antigènes tumoraux connus. Le diagnostic de cancer devrait être posé moins de 1 an avant ou après le diagnostic de dermatomyosite paranéoplasique présumée; une plus longue durée de dermatomyosite sans le développement de cancer diminue considérablement le risque de cancer associé.

## Syndromes paranéoplasiques hématologiques

Des tests sanguins peuvent identifier un syndrome paranéoplasique hématologique ainsi que le cancer sous-jacent. Ces syndromes peuvent concerner les trois lignées cellulaires.

### Globules rouges

L'un des syndromes paranéoplasiques les plus courants et généralement reconnus, associés à de nombreux cancers, est l'anémie normochrome normocytaire associée à un faible nombre de réticulocytes. Cette anémie due à un déficit de production, généralement appelée *anémie des maladies chroniques*, ou *anémie d'inflammation chronique*, doit être distinguée de l'anémie causée par le traitement ou par une infiltration tumorale de la moelle osseuse. Elle est associée à un taux anormalement faible d'érythropoïétine sérique ainsi qu'à l'incapacité de réutiliser le fer. Des cytokines, comme l'interleukine-1 (IL-1), le facteur de nécrose tumorale (TNF) et le TGF- $\beta$ , libérées par les cellules tumorales ou inflammatoires locales, en sont responsables. Ce type d'anémie hypoproduitive peut être traité efficacement, chez les patients atteints de tumeur maligne avancée, par des injections sous-cutanées d'érythropoïétine ou de darbépôétine. Cependant, ce traitement peut augmenter le risque de thrombo-embolie (quand le taux d'hémoglobine devient trop élevé) et accélérer la progression du cancer. En raison de ce risque de stimulation tumorale, les facteurs de croissance érythropoïétiques ne sont pas recommandés pour les patients atteints d'un cancer à un stade précoce ou guérissable. L'érythroblastopénie est un syndrome rare associé à un cancer du thymus (thymome); on pense qu'il dépendrait d'un mécanisme auto-immun. L'examen de la moelle osseuse montre une déficience en précurseurs de globules rouges.

Une hémolyse due à des anticorps chauds ou froids peut aussi être impliquée dans l'anémie paranéoplasique. Elle peut survenir en cas de cancer des lymphocytes B, en particulier en cas de leucémie lymphoïde chronique (chapitre 9) et de lymphome (chapitres 10 et 11). Le traitement est dirigé vers la maladie lymphoproliférative sous-jacente, mais peut aussi inclure des IgIV, des stéroïdes et peut-être une splénectomie en cas d'hémolyse à anticorps chaud; une hémolyse à anticorps froids peut nécessiter des plasmaphéreses. Une anémie hémolytique microangiopathique avec thrombopénie peut se développer en cas d'adénocarcinome mucineux ou après certains types de chimiothérapie. L'érythrocytose est un syndrome paranéoplasique rare qui est associé à des tumeurs qui produisent de l'érythropoïétine, notamment un cancer des cellules rénales, un carcinome hépatocellulaire et des tumeurs de la fosse postérieure (par exemple hémangioblastome cérébelleux) (chapitre 14).

### Globules blancs

Une leucocytose est fréquente dans le cancer avancé. Il faut exclure une infection et une maladie myéloproliférative, mais la leucocytose est généralement causée par des cytokines, probablement produites par la tumeur elle-même, comme le G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) et le GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating*

factor). La leucocytose paranéoplasique ne nécessite pas de traitement spécifique, mais elle peut être un signe de mauvais pronostic. Une éosinophilie peut être observée lors de maladies lymphoprolifératives.

### Plaquettes

Les hémogrammes révèlent assez souvent une thrombocytose paranéoplasique; celle-ci est causée par des tumeurs productrices de cytokines stimulatrices (IL-6, thrombopoïétine); le nombre de plaquettes ne dépasse généralement pas 1 million. Ce type de thrombocytose secondaire, ou réactive, contrairement à la thrombocytémie essentielle, un néoplasme myéloprolifératif, n'est généralement pas associé à des complications et ne nécessite pas de traitement spécifique. Cependant, la tumeur sous-jacente peut causer une hypercoagulabilité par d'autres mécanismes (voir plus loin). Une carence en fer, surtout causée par des hémorragies digestives, devrait être exclue. La thrombopénie est rare, sauf en cas d'anémie hémolytique microangiopathique, de coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD) ou d'infiltration de la moelle.

### Thrombose

#### ● Épidémiologie

Le syndrome de Trousseau, ou l'association de thrombose veineuse ou artérielle à un cancer (fig. 6-3), est le plus connu et l'un des premiers syndromes paranéoplasiques hématologiques décrits. Une thrombose complique fréquemment un cancer progressif, mais elle peut également être le premier signe d'un cancer et peut précéder le diagnostic d'un an ou plus. Chez environ 10 % des patients, une thrombose veineuse profonde peut annoncer une tumeur maligne sous-jacente, en particulier chez les patients qui se présentent



**Fig. 6-3. Une thrombophlébite des veines superficielles ou profondes est relativement courante dans de nombreuses formes de cancer, mais elle est plus souvent associée à un carcinome du pancréas et constitue parfois un signe prémonitoire.** Chez ce patient, la thrombose dans une veine de la partie supérieure du bras a provoqué une circulation collatérale importante dans les veines superficielles autour de l'épaule. Des épisodes récurrents de thrombophlébite peuvent précéder de plusieurs mois le diagnostic de carcinome, et ce syndrome chez un patient qui par ailleurs paraît en bonne santé devrait conduire à une recherche de tumeur sous-jacente, en particulier du pancréas. (Source : Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine, 3rd ed. Londres : Mosby; 2003.)

avec un premier épisode sans autres facteurs de risque évidents, dans le cadre d'une thrombose récurrente malgré des doses adéquates de warfarine (résistance à la warfarine), ou lorsque la thrombose se produit dans des endroits inhabituels (par exemple la veine sous-clavière, le syndrome de Budd-Chiari, une thrombose veineuse portale).

#### ● Physiopathologie

Une thrombose paranéoplasique est le plus souvent associée à des adénocarcinomes, en particulier de l'estomac, du sein, du pancréas et de l'ovaire. L'étiologie de la thrombose chez les patients atteints de cancer est complexe; des cellules tumorales peuvent déclencher la coagulation par divers mécanismes, comme la production de médiateurs procoagulants (par exemple des résidus d'acide sialique de la mucine sécrétée par la tumeur), la libération de cytokines proangiogéniques et inflammatoires, l'interaction directe avec des vaisseaux (lésions endothéliales) ou avec des cellules sanguines par des molécules d'adhérence. Une thrombose peut être due à une CIVD de degré faible et à une activation plaquettaire anormale. Les facteurs de risque de thrombose chez les patients atteints d'une tumeur maligne connue sont les suivants : effets procoagulants de la chimiothérapie, cathéter à demeure, immobilité, chirurgie, âge avancé, infection, obésité, thrombose antérieure et stade avancé de la maladie.

#### ● Diagnostic

L'observation des patients atteints de thrombose associée à une tumeur maligne doit inclure des tests de laboratoire pour la CIVD ainsi qu'une évaluation minutieuse des risques de saignement au site de la tumeur ou de ses métastases, avec une attention particulière pour le système nerveux et le tractus digestif; un patient atteint de lésion hépatique peut avoir des varices œsophagiennes dues à une hypertension portale. Il est important d'exclure des maladies héréditaires de la coagulation, surtout chez les jeunes patients atteints d'une thrombose veineuse profonde sans cause sous-jacente connue et chez des patientes victimes d'une thrombose sous traitement au tamoxifène.

### Traitement

Le traitement de la thrombose sans signe de CIVD devrait commencer par une anticoagulation classique à l'héparine. Un traitement à long terme à héparine de faible poids moléculaire s'est avéré supérieur à la warfarine pour prévenir une thrombo-embolie récurrente sans augmenter le risque de saignement<sup>2</sup>. La warfarine prophylactique à faible dose ou à dose ajustée infrathérapeutique ne prévient pas ou ne réduit pas les thromboses dues à un cathéter chez les patients atteints de cancer<sup>3</sup>. Une interruption veineuse peut susciter des complications sérieuses et doit être réservée aux patients sans autre option thérapeutique; des dispositifs temporaires peuvent être placés lorsqu'une anticoagulation doit être reportée en vue d'une intervention chirurgicale ou pour d'autres raisons. Un traitement efficace du cancer sous-jacent est le moyen le plus approprié de réduire le risque de thrombose.

### Syndromes paranéoplasiques hémorragiques

Une CIVD provoquée par l'activation du système hémostatique avec consommation des facteurs de coagulation et des plaquettes peut entraîner à la fois une thrombose et une hémorragie. Une CIVD aiguë peut être causée par une grande variété de tumeurs malignes. Pratiquement, tous les patients atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (chapitre 8) se présentent avec une CIVD et une hémorragie aiguë associée; le syndrome peut également se développer en cours de traitement. Des facteurs procoagulants libérés par les cellules leucémiques activent la voie fibrinolytique; le traitement par l'acide rétinolique tout-*trans* (trétinoïne) et de l'héparine à faible dose a réduit de façon significative les complications hémorragiques de cette leucémie.

Les autres causes de saignement liées à un cancer sont notamment des paraprotéines qui interfèrent avec la polymérisation de la fibrine, des dépôts amyloïdes associés à des gammopathies monoclonales comme le myélome multiple (chapitre 13), et, plus rarement, une maladie de von Willebrand acquise associée à des troubles lymphoprolifératifs et myéloprolifératifs. Une fibrinolyse accrue peut être observée chez les patients à un stade avancé de cancer de la prostate (chapitre 27).

### Syndromes paranéoplasiques rénaux

En cas de cancer, une atteinte rénale peut être due à l'infiltration tumorale du parenchyme rénal ou, moins fréquemment, à un syndrome paranéoplasique. Celui-ci peut être causé par une production hormonale dépendant de la tumeur; il peut impliquer directement le glomérule ou le système microvasculaire; il peut être causé par des protéines d'origine tumorale (par exemple l'amyloïde, ou une paraprotéine), ou par des troubles électrolytiques (hyponatrémie, hyperuricémie). L'hyponatrémie due à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est souvent associée à un CPPC, dont le développement peut être limité ou avancé; certaines études ont suggéré que le pronostic était plus mauvais chez ces patients (chapitre 5).

### Glomérulonéphrite

Le syndrome paranéoplasique rénal le plus clairement lié à une tumeur maligne est la glomérulonéphrite membraneuse, caractérisée par une protéinurie de type néphrotique, de l'œdème, une hypoalbuminémie, une hématurie microscopique, de l'hypertension et un risque accru de thrombose. Les cancers associés comprennent les adénocarcinomes pulmonaires (chapitre 16), mammaires (chapitre 23), gastriques (chapitre 17) et divers autres. La pathologie est liée à un épaississement de la membrane basale glomérulaire dû à des dépôts sous-épithéliaux d'antigènes tumoraux ayant réagi avec des immunoglobulines G (IgG) circulantes et le complément. D'autres lésions glomérulaires comprennent la néphropathie à changement minime compliquant des troubles lymphoprolifératifs, en particulier la maladie de Hodgkin (chapitre 11); une glomérulonéphrite rapidement progressive associée à des maladies lymphoplasmocytaires et d'autres glomérulopathies (notamment un syndrome néphrotique et une maladie à changement minime) en lien avec divers cancers.

Il peut être très difficile de différencier un syndrome paranéoplasique rénal d'une affection bénigne du rein; une biopsie révélant des dépôts de complexes immuns et l'évolution parallèle avec une tumeur sous-jacente peuvent contribuer au diagnostic.

### Maladie microvasculaire

Une implication microvasculaire rénale est rare et peut être due à une vasculite ou une microangiopathie. Une vasculite peut être causée par une cryoglobulinémie chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire compliquant une hépatite C (chapitre 21) ou, plus rarement, chez des patients atteints d'une gammopathie monoclonale à IgA liée à un cancer du poumon. Une microangiopathie thrombotique (syndrome hémolytique et urémique) ou une microangiopathie thrombotique thrombopénique est le plus souvent une complication de la chimiothérapie, notamment de la mitomycine C, du cisplatine, et d'autres médicaments, mais elle peut également être observée en association avec divers adénocarcinomes à un stade avancé ainsi qu'avec une leucémie promyélocytaire. L'étiologie est inconnue. Si possible, le cancer sous-jacent doit être traité; les échanges plasmatiques peuvent être utiles.

### Hépatopathie

Une hépatopathie paranéoplasique est une affection rare caractérisée par un dysfonctionnement hépatique avec élévation des enzymes hépatiques, une fonction de synthèse altérée, de la fièvre et un amaigrissement. Ce syndrome a été associé au cancer non métastatique des cellules rénales (chapitre 22) et est probablement dû à des réactions auto-immunes ou à la toxicité directe de produits tumoraux. Ce syndrome rare se résout avec la résection de la tumeur.

### Fièvre et cachexie

Fièvre, sueurs nocturnes et cachexie sont des symptômes non spécifiques qui, lorsqu'ils surviennent en l'absence d'infection ou d'un trouble connu, évoquent le diagnostic de cancer sous-jacent. Les cytokines jouent clairement un rôle pathogénique dans l'induction de la fièvre et de la cachexie. Le TNF- $\alpha$  (jadis appelé cachectine), les interleukines (notamment l'IL-1 et IL-6) et l'interféron- $\gamma$  sont produits directement par la tumeur ou par des cellules inflammatoires, comme des macrophages, qui infiltrent la tumeur, ce qui conduit à un état cachectique. Les cytokines peuvent induire de la fièvre en agissant directement sur le centre de thermorégulation hypothalamique. En plus de la charge de la tumeur et de la production de cytokines, les effets secondaires du traitement, une occlusion intestinale ou une malabsorption causée par l'infiltration tumorale et une dépression nerveuse peuvent causer ou aggraver la cachexie.

La fièvre est généralement cyclique et s'accompagne de sueurs profuses nocturnes. Les symptômes disparaissent avec le traitement de la tumeur sous-jacente, et le retour de la fièvre correspond généralement à une rechute. Lorsque le traitement de la tumeur n'est pas possible ou est inefficace, des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou un cor-

ticoïde pris à toute heure, améliorent la qualité de la vie de manière significative. La fièvre est le plus souvent associée à une maladie lymphoproliférative (chapitres 10 et 11), à un carcinome à cellules rénales (chapitre 22) et à des leucémies (chapitres 8 et 9), mais elle peut également accompagner d'autres cancers.

La cachexie, ou le syndrome de dépérissement cancéreux, est probablement le syndrome paranéoplasique le plus fréquent, affectant finalement jusqu'à 80 % des patients atteints de cancer. Ce syndrome est caractérisé par de l'anorexie, une atrophie musculaire, une perte de graisse sous-cutanée et de la fatigue. Il semble être causé par une combinaison de perte protéique, de malabsorption, de dérégulation immunitaire et une augmentation accrue de la consommation de glucose par une augmentation des dépenses énergétiques induite par la tumeur. Le succès du traitement de la tumeur sous-jacente inverse le processus; la plupart des patients ont une maladie avancée, pour laquelle le traitement aboutit, au mieux, à des succès modestes. L'acétate de mégestrol donné à des concentrations élevées sous forme liquide (400 à 800 mg/jour) peut améliorer considérablement l'appétit et entraîner un gain de poids, tout comme le dronabinol (Marinol®; 2,5 à 5 mg trois fois par jour). Les corticoïdes peuvent aussi aider. Bien que des agents antagonistes du TNF soient théoriquement attrayants pour traiter la cachexie cancéreuse, on craint qu'ils ne diminuent les défenses immunitaires contre la tumeur. Des données précliniques suggèrent que des anticorps dirigés contre la protéine apparentée à la parathormone pourraient diminuer la production de cytokines inflammatoires dans le cancer, mais il reste à démontrer que ces résultats sont transposables à la clinique.

## Références

1. Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, et al. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the traitement of Lambert-Eaton myasthenic syndrome : a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; **86** : 44–8.
2. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; **119** : 1062–72.
3. Young AM, Billingham LJ, Begum G, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; **373** : 567–74.

## Lectures suggérées

- Blum D, Omlin A, Baracos VE, et al. Cancer cachexia : a systematic literature review of items and domains associés with involuntary weight loss in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; [Epub ahead of print.] *Revue concernant l'apport nutritionnel réduit et les changements cataboliques/hypermétaboliques.*
- Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS Euronetwork database: a European study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010; **67**:330–5. *Cette vaste étude de plus de 900 patients suggère que ceux dont le cancer se complique d'un syndrome paranéoplasique neurologique ont un plus mauvais pronostic que ceux qui ont un cancer sans cette association.*
- Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010; **102**(Suppl. 1) : S2–9. *Le risque global de thrombose veineuse est multiplié par sept chez les patients atteints d'une tumeur maligne, et la thrombose est associée à une morbidité et une mortalité importantes.*
- Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes : an approach to diagnosis and traitement. *Mayo Clin Proc* 2010; **85** : 838–54. *Revue exhaustive.*
- Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on paraneoplastic and autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Neurol* 2010; **30** : 320–31. *Excellente mise à jour avec une discussion à propos du diagnostic différentiel, des anticorps et des syndromes spécifiques.*

# Syndrome myélodysplasique

Alan F. List et Rami S. Komrokji

(Chapitre 188, extrait de l'ouvrage *Goldman's Cecil Medicine*, 24<sup>th</sup> edition)

## ● Définition

Le syndrome myélodysplasique (SMD) regroupe des tumeurs malignes hétérogènes de cellules souches hématopoïétiques aboutissant à des degrés variables de cytopénie ayant tendance à évoluer vers une leucémie myéloïde aiguë (LMA). La maladie est caractérisée par une dysplasie cyto-logique, c'est-à-dire une malformation ou déformation de la morphologie cellulaire.

## ● Épidémiologie

Pendant de nombreuses années, l'incidence du SMD, qui n'était pas bien caractérisée, a été sous-estimée. En 2001, le SMD est devenu déclarable à la base de données du registre du cancer SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) ; à partir de ces données, on estime que près de 10 000 cas de SMD ont été diagnostiqués chaque année aux États-Unis. L'incidence globale des SMD avoisine les 4 pour 100 000, avec une prédominance masculine et une nette augmentation de l'incidence avec l'âge. Dans les populations de plus de 60 ans, l'incidence de SMD se rapproche de celle des autres hémopathies malignes telles que le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique (LLC), pour atteindre environ 50 pour 100 000. Néanmoins, les difficultés diagnostiques, la symptomatologie non spécifique et les déclarations manquantes ont rendu difficiles les estimations de l'incidence.

La plupart des cas de SMD sont sporadiques. Il y a quelques syndromes héréditaires associés à un SMD, mais deux affections pédiatriques mal définies, la leucémie myélomonocytaire juvénile et le syndrome de monosomie 7, imitent le SMD et montrent une tendance familiale. Des mutations germinales hétérozygotes du gène du facteur de transcription 1 apparenté à runt (*RUNX1*) prédisposent de manière autosomique dominante à des anomalies plaquettaires et au SMD, avec une incidence moyenne de 35 % de SMD ou de LMA chez les porteurs. Dans la population âgée, en dehors de la sénescence, les causes exactes du SMD ne sont pas bien connues. Les facteurs de risque incluent l'exposition au benzène, à divers agents chimiques et solvants, à la fumée de tabac et aux antécédents familiaux.

Une exposition antérieure à des médicaments antinéoplasiques mutagènes ou à des radiations prédispose à un SMD ; on parle alors de SMD lié à une thérapie (t-SMD). Le succès croissant dans le traitement des tumeurs solides s'accompagne d'une augmentation de l'incidence de t-SMD chez les survivants. Le risque de t-SMD varie de moins de 1 % (études de la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein) à 15 % (lymphome traité lourdement) ; il est conditionné aussi par l'âge, la classe des antinéoplasiques et la durée du traitement cytotoxique.

## ● Physiopathologie

La physiopathologie du SMD est complexe et reste l'objet de recherches intensives. Contrairement à d'autres troubles hématologiques, comme la leucémie myéloïde chronique (LMC), il est peu probable que des signaux génétiques d'alarme soient disponibles, de type translocation t(9:22). La dysplasie morphologique observée est un phénotype pathologique commun aux différentes altérations biologiques sous-jacentes aux divers types de SMD. Une érythropoïèse inefficace, des anomalies génétiques, une haplo-insuffisance allélique, des perturbations immunitaires et des changements du micro-environnement sont des exemples d'altérations biologiques sous-jacentes à la maladie.

Une apoptose accélérée est un signe de SMD débutant ; elle explique les résultats paradoxaux d'une moelle osseuse normale ou hypercellulaire chez la plupart des patients, accompagnée de cytopénies périphériques. Le clone néoplasique a une sensibilité inhérente à une mort cellulaire apoptotique prématurée. D'autres facteurs qui amplifient la sensibilité apoptotique dans un SMD sont notamment la suppression hématopoïétique par la production stromale de cytokines inhibitrices (par exemple le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ ) et la suppression directe par des cellules T comme dans l'anémie aplasique. Avec la progression de la maladie, des signaux anti-apoptotiques entraînent parfois une transformation clonale en une maladie à plus haut risque et, dans certains cas, en une leucémie myéloïde aiguë.

### Anomalies cytogénétiques

Des anomalies cytogénétiques sont observées chez environ 50 % des patients atteints de SMD. Dans ce syndrome, la perte de matériel génétique est fréquente au point qu'elle a conduit à un modèle d'haplo-insuffisance de la tumorigénèse. On suppose que la perte même d'un seul allèle dans les régions chromosomiques touchées peut diminuer le taux et l'activité de produits géniques essentiels, sans doute des gènes suppresseurs de tumeur. Cela peut entraîner des caractéristiques dysplasiques, des cytopénies et la propension à la transformation en LMA. Les anomalies cytogénétiques les plus courantes dans les SMD sont les délétions du bras long des chromosomes 5, 7 et 20. Une délétion du chromosome 5q est présente dans environ 15 % des SMD de novo et 50 % des t-SMD; des anomalies de 5q ou 7, ou les deux, sont présentes dans 70 % des t-SMD. L'analyse du phénotype hématologique résultant de l'inactivation de gènes situés dans la région chromosomique 5q communément délétée (RCD) pourrait valider le modèle de l'haplo-insuffisance. Le facteur *EGR1* (*early growth response factor 1*), un membre de la famille des facteurs de transcription *WT1* (*Wilms' tumor 1*), est situé en 5q. Il s'agit d'un activateur direct de la transcription du gène *TP53*, un suppresseur de tumeur important, et qui agit en aval de nombreuses voies de signalisation. Le gène de la protéine ribosomique *S14* (*RPS14*) est un autre candidat situé plus loin sur 5q, mais toujours dans la RCD liée au syndrome des délétions dans la région 5q (5q-) (voir plus loin). Ce produit génique est nécessaire dans la sous-unité 40S du ribosome et exerce une activité suppressive de tumeur, ainsi qu'une action directe sur l'érythropoïèse. L'haplo-insuffisance du gène *RPS14* récapitule à lui seul les caractéristiques hématologiques du syndrome 5q-, aboutissant à la perturbation de la prolifération et de la différenciation de la lignée érythroïde.

Certaines anomalies chromosomiques sont associées à des sous-types particuliers de SMD. Par exemple, le gène *MLL* (*HRX*) localisé dans la région chromosomique 11q23 a été impliqué dans la pathogénie de la LMA de novo et dans le t-SMD/LMA. Il s'agit d'une translocation t(11;16)(q23;p13), ce qui produit une protéine résultant de la fusion entre *MLL* et le promoteur de *CBP* (*cyclic adenosine monophosphate response element binding protein* [*CREB*] *binding protein*). La translocation t(3;21)(q22;q22) est également associée à un t-SMD et fusionne *RUNX1* (anciennement *AML1*) avec divers partenaires de fusion sur le chromosome 3, notamment *EAP*, *EVII* et *MDS*. Le produit de *RUNX1* a été impliqué dans la régulation de l'expression d'enzymes importantes des granulocytes, la myéloperoxydase et l'élastase des neutrophiles. Une autre translocation, t(5;12)(q33;p13), se traduit par une mutation activatrice de *PDGFR-β*, associée à la leucémie myélonocyttaire chronique (LMMC). C'est important car, dans certains cas, la mutation du *PDGFR* rend la maladie sensible à l'imatinib.

### Épigénétique

Bien que la perte de matériel génétique soit fréquente dans les SMD, 50 % des patients ont un caryotype normal. Par conséquent, des translocations indétectables, des mutations ponctuelles ou des modifications épigénétiques contrôlant l'expression génique pourraient être responsables de la perte hypothétique de fonction. En raison de l'activité des

agents hypométhylants dans le SMD, le rôle des modifications épigénétiques apparaît comme un facteur important. La méthyltransférase de l'ADN assure la méthylation et donc l'inactivation des promoteurs de gènes dans les îlots CpG. Une méthylation aberrante de gènes suppresseurs de tumeur présumés, comme *p15*, a été observée dans les SMD de mauvais pronostic, ce qui fournit un mécanisme supplémentaire d'inactivation des suppresseurs de tumeur dans la pathogénie du SMD.

### Mutations ponctuelles

Des mutations ponctuelles constituent un autre mécanisme par lequel la fonction de suppresseur de tumeur peut être modifiée. Plusieurs mutations activatrices ont été observées dans une minorité de cas de SMD. Celles-ci touchant la famille des gènes *RAS* s'observent chez 5 à 15 % des patients atteints de SMD et sont associées à une évolution vers une LMA. Des mutations activatrices de *FLT3* ont été signalées et prédisposent également à une transformation en LMA. Des investigations récentes ont décrit plusieurs, nouvelles mutations, pertes de fonction dans un suppresseur de tumeur, appelé protéine TET2. On suppose que ces mutations interviennent dans l'évolution du SMD et le pronostic de la LMA; elles seraient présentes dans près de 15 % des cas de SMD. En outre, des mutations restées cachées ont été découvertes grâce aux études du polymorphisme des nucléotides individuels (*single nucleotide polymorphism* [SNP]) de *c-Cbl*, un régulateur de tyrosine kinase connu. Une mutation de *c-Cbl* a été détectée dans la plupart des LMMC et favorise la prolifération in vivo.

### ● Manifestations cliniques

La manifestation clinique caractéristique d'un SMD est une cytopénie persistante ou progressive. La cytopénie est généralement insidieuse et, rétrospectivement, peut avoir été présente pendant des mois avant le diagnostic. Des neutropénies ont été rapportées chez 24 à 39 % des patients, une anémie chez 45 à 93 % et une thrombopénie chez 28 à 45 %. Les symptômes de SMD dépendent de l'ampleur des altérations et de la lignée affectée ainsi que des comorbidités compliquant le syndrome. Par exemple, un patient atteint de maladie coronarienne peut se présenter avec une légère anémie associée à une augmentation de la fréquence et de la durée des crises d'angor. Chez un patient sous traitement anticoagulant permanent, des pétéchies, des ecchymoses ou une hémorragie franche peuvent apparaître à la suite d'une thrombopénie ou d'une dysfonction plaquettaire. Ou encore, on trouvera chez un patient diabétique des signes et symptômes de mauvaise cicatrisation et d'infection secondaire à une neutropénie ou à un dysfonctionnement des neutrophiles; par exemple, malgré un nombre absolu de neutrophiles, ceux-ci réagissent plus faiblement au chimiotactisme et détruisent plus difficilement les microbes.

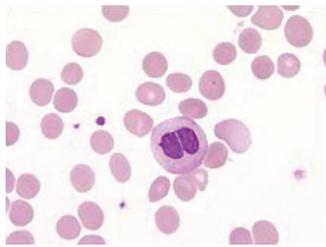
Un SMD peut évoluer de deux façons. Chez environ 70 % des patients, des cytopénies se développent progressivement, mais à un rythme très variable, et comme le sont également les conséquences sur la morbidité et la mortalité. Environ la moitié des patients meurent de causes non liées au SMD, alors que les autres succombent à des complications de la défaillance médullaire.

L'autre mode d'évolution, qui concerne 30 % des patients, aboutit à une LMA. Le pronostic est plus sombre car une LMA faisant suite à un SMD est notoirement réfractaire à la chimiothérapie conventionnelle. Si une rémission complète est obtenue, la greffe de moelle osseuse reste le traitement principal et la seule chance de rémission durable.

### ● Diagnostic

Le diagnostic de SMD repose sur la mise en évidence d'une hématopoïèse dysplasique avec exclusion des affections qui pourraient relever d'autres causes de dysplasie. Celle-ci peut d'abord être reconnue à l'examen d'un frottis sanguin. Des neutrophiles peuvent montrer une dégranulation dans le cytoplasme et une segmentation nucléaire moins accusée (anomalie de Pelger-Huet ou pseudo-Pelger) (fig. 7-1). Les érythrocytes peuvent être légèrement macrocytaires, une caractéristique du SMD, ou microcytaires en cas d'anémie réfractaire avec des sidéroblastes en forme d'anneau. Le volume globulaire moyen (VGM) est compris entre 100 et 110 mm<sup>3</sup>, et les érythrocytes sont généralement hypochromes. D'autres changements dans la morphologie des érythrocytes reflètent une hypercellularité médullaire ou même une splénomégalie, comme on l'observe dans une LMMC, une variante du SMD avec des caractéristiques myéloprolifératives. Certaines de ces déformations donnent aux globules rouges la forme de larmes (dacryocytes) ou de casques; on peut également observer des fragments érythrocytaires et des rouleaux.

Une ponction et une biopsie de moelle osseuse sont indispensables pour le diagnostic du SMD. Des caractères dysplasiques peuvent être observés dans une lignée hématopoïétique ou dans les trois. Une dysgranulopoïèse, par exemple, peut se signaler par des anomalies des granules cytoplasmiques et des formes nucléaires pléomorphes. Une hyposegmentation du noyau et des bâtonnets d'Auer peuvent accompagner une plus grande proportion de formes immatures comprenant des myéloblastes. Une dysérythropoïèse est caractérisée par des formes pléomorphes nucléaires, des sidéroblastes en forme d'anneau, des changements mégaloblastiques et un asynchronisme nucléocytoplasmique. Enfin, la dysplasie touchant les mégacaryocytes peut se manifester par des images nucléaires bizarres, une diminution de la ploïdie, une fragmentation nucléaire et des micromégacaryocytes. La cellularité de la moelle est généralement augmentée en raison de l'hématopoïèse inefficace.



**Fig. 7-1. Anomalie de Pelger-Huet ou pseudo-Pelger.** Chez un patient atteint de syndrome myélodysplasique acquis, le noyau des neutrophiles est hyposegmenté (généralement bilobé). Cette déformation ressemble à celle que l'on observe dans la maladie familiale de Pelger-Huet.

Les myéloblastes peuvent également être plus nombreux, et l'augmentation de leur proportion est importante pour la classification et le pronostic des SMD.

Des anomalies cytogénétiques clonales caractéristiques constituent un autre indice utile dans le diagnostic du SMD, bien qu'une cytogénétique normale n'exclue pas le diagnostic. La plupart des anomalies cytogénétiques dans les SMD sont caractérisées par la perte de matériel génétique à la suite de délétions. Des anomalies chromosomiques non aléatoires associées au SMD comprennent la délétion isolée du chromosome 5q (5q-), qui survient dans environ 15 % des SMD de novo et dans 50 % de SMD secondaires; la monosomie 7; la trisomie 8 et les délétions suivantes : 21q-; 17q- et 20q-.

### Diagnostic différentiel

Bien qu'il faille envisager un SMD chez les personnes âgées atteintes d'une cytopénie insidieuse, les causes les plus courantes doivent être exclues (tableau 7-1). Puisque cette maladie touche principalement les personnes âgées, la prise de plusieurs médicaments et des carences en vitamines et oligoéléments (fer, acide folique et B<sub>12</sub>) sont des causes possibles de cytopénie et doivent être corrigées avant que le diagnostic de SMD ne soit posé. Des infections par le parvovirus B<sub>19</sub>, les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'hépatite virale peuvent aussi être en cause et doivent être exclues. En cas de palpation d'une splénomégalie, une

**Tableau 7-1 Diagnostic différentiel du syndrome myélodysplasique**

<b>Affections congénitales</b>
Anémie sidéroblastique héréditaire Anémie de Fanconi Syndrome de Blackfan-Diamond Syndrome de Kostmann Syndrome de Shwachman Trisomie 21
<b>Carence vitaminique</b>
B <sub>12</sub> , acide folique ou carence en fer
<b>Toxicité</b>
Suppression médullaire par des médicaments administrés par voie orale ou parentérale Toxines Chimiothérapie et/ou radiothérapie Alcool
<b>Anémie des maladies chroniques</b>
Insuffisance rénale Infection chronique, notamment la tuberculose Affections rhumatologiques
<b>Suppression médullaire d'origine virale</b>
Notamment virus d'Epstein-Barr, parvovirus B <sub>19</sub> , virus de l'immunodéficience humaine et d'autres
<b>Infiltration de la moelle</b>
Leucémies aiguës et chroniques Infiltration par des métastases de tumeurs solides
<b>Hémoglobinurie nocturne paroxystique</b>
<b>Hypersplénisme</b>

séquestration splénique doit être envisagée; elle peut être due à une hypertension portale d'origine cirrhotique, à une myélofibrose ou à des maladies infiltrantes comme un lymphome splénique. L'alcoolisme peut entraîner une cytopénie secondaire à une myélosuppression directe, une carence en vitamine A ainsi qu'une séquestration splénique liée à une maladie hépatique intrinsèque. Les maladies auto-immunes et l'hypogonadisme chez les hommes causent rarement des cytopénies. Enfin, l'anamnèse devrait se concentrer sur des antécédents personnels de troubles congénitaux susceptibles de provoquer une cytopénie. Si une anamnèse complète, un examen physique minutieux et les frottis sanguins ont permis l'exclusion des causes citées plus haut, une biopsie de moelle osseuse avec analyse cytogénétique est justifiée. La biopsie peut alors révéler une hypercellularité avec dysplasie cytologique (SMD), une aplasie (anémie aplasique) ou une infiltration médullaire par des cellules néoplasiques (maladie métastatique, leucémie).

### Classification

Une classification franco-américano-britannique (FAB) a d'abord été rapportée en 1976, puis révisée en 1982. Elle comprend cinq sous-types de SMD : l'anémie réfractaire (AR); l'anémie réfractaire avec sidérobastes en anneau (ARSA); l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB); la LMMC; et l'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-T). La classification FAB a depuis été révisée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (tableau 7-2) et élargie afin de mieux classer les patients en sous-groupes plus homogènes. Les changements les plus importants sont l'abaissement du seuil pour le diagnostic de LMA à 20 % de blastes au lieu de 30 % et, partant, en omettant le sous-type AREB-t de la classification FAB; en

**Tableau 7-2 Classification du syndrome myélodysplasique par l'Organisation mondiale de la santé**

Catégorie	Sang périphérique	Moelle osseuse
1a. AR sans dysplasie	Blastes < 1 % ; monocytes < 1000/mm <sup>3</sup>	Blastes < 5 % ; sidérobastes en anneau < 15 %
1b. AR avec dysplasie	Idem + granulocytes déformés et/ou plaquettes géantes	Idem + granulocytes déformés et/ou mégacaryocytes déformés
2a. ARSC sans dysplasie	Blastes < 1 % ; monocytes < 1000/mm <sup>3</sup>	Blastes < 5 % ; ≥ 15 % sidérobastes en anneau
2b. ARSC avec dysplasie	Idem + granulocytes déformés et/ou plaquettes géantes	Idem + granulocytes déformés et/ou mégacaryocytes déformés
3a. AREB-I	Blastes 1-4 % ; monocytes < 1000/mm <sup>3</sup>	Blastes 5-10 %
3b. AREB-II	Blastes 5-19 % ; monocytes < 1000/mm <sup>3</sup>	Blastes 11-19 %

AR = anémie réfractaire; AREB = anémie réfractaire avec excès de blastes; ARSC = anémie réfractaire avec sidérobastes en couronne (ou en anneau).

reconnaissant la LMMC comme un sous-type de SMD, mais autonome, inclus dans la nouvelle catégorie des syndromes myéloprolifératifs myélodysplasiques (SMD/SMP); et en incluant le syndrome 5q-, un sous-type de SMD qui

### Traitement

Le système IPSS (International Prognostic Scoring System) est actuellement l'outil de stratification du risque le plus largement utilisé pour l'adaptation sur mesure des traitements (tableau 7-3). Pour les groupes à faible risque ou intermédiaire 1, les objectifs thérapeutiques sont d'améliorer la qualité de vie et les cytopénies. Chez les patients à plus haut risque (intermédiaire 2 ou haut risque), l'objectif du traitement est de modifier l'évolution naturelle de la maladie par transplantation allogénique de cellules souches ou par le recours à des agents hypométhylants afin de prolonger la survie et d'éviter une leucémie potentielle.

**Tableau 7-3 IPSS (International Prognostic Scoring System)**

Pronostic	Points				
	0	0,5	1,0	1,5	2,0
Blastes médullaires	< 5 %	6-10 %	-	11-20 %	21-30 %
Caryotype*	Bon	Intermédiaire	Mauvais	-	-
Cytopénies	0-1	2-3	-	-	-

Groupes IPSS : (1) faible = 0 point; (2) intermédiaire 1 = 0,5-1,0 point; (3) intermédiaire 2 = 1,5-2,0 points; (4) élevé = > 2,5 points.  
\* Bon = normal, -Y, -5q, -20q; intermédiaire = autre anomalie; mauvais = complexe (>3) ou monosomie 7.

### Facteurs de croissance hématopoïétiques

Environ 15 à 30 % des patients répondent au traitement avec un agent recombinant stimulant l'érythropoïèse (ASE), en favorisant ceux qui ont un taux sérique faible (<200 U/ml) d'érythropoïétine (EPO) endogène et qui reçoivent moins de 2 unités de sang transfusé par mois. L'ajout de G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) peut augmenter la réponse érythroïde chez certains patients. Les patients chez qui l'ASE s'avère efficace non seulement bénéficient d'une amélioration de l'érythropoïèse, mais aussi peuvent survivre plus longtemps.

### Thérapie épigénétique

Une hyperméthylation aberrante de gènes suppresseurs de tumeur a été impliquée dans la pathogénie du SMD. Des agents hypométhylants, comme la 5-azacytidine (5-aza) et la décitabine, visent à inverser cette hyperméthylation aberrante et à restaurer la transcription des gènes suppresseurs de tumeurs. Plusieurs essais ont testé l'utilisation de 5-aza dans les SMD. Un essai randomisé de phase III a comparé la 5-aza avec les meilleurs soins de soutien chez des patients avec tous les sous-types de la classification FAB; la 5-aza a amélioré les cytopénies, la dépendance transfusionnelle, la qualité de la vie et ralenti l'évolution vers la LMA<sup>1</sup>. Un essai

plus récent de phase III, Aza-001, a comparé les effets de la 5-aza avec ceux de la thérapie conventionnelle, à savoir une chimiothérapie à dose faible ou intensive chez des patients à risque plus élevé (intermédiaire 2 et haut risque). Cet essai a démontré une amélioration significative de la survie globale médiane (24 mois versus 15 mois)<sup>2</sup>. La 5-aza a également amélioré la survie globale par rapport à des soins conventionnels dans un sous-groupe de patients âgés atteints d'une LMA avec un faible nombre de blastes médullaires<sup>3</sup>. Le romiplostim (protéine de fusion entre la thrombopoïétine et un fragment Fc d'IgG [NdT]), qui active le récepteur de la thrombopoïétine, peut offrir des avantages supplémentaires au cours d'un traitement à la 5-aza<sup>4</sup>. Dans un essai de phase III, la décitabine s'est également avérée capable de prolonger l'intervalle précédant la transformation en LMA et la mort par rapport aux meilleurs soins de soutien, mais n'a pas amélioré le taux de survie<sup>5,6</sup>.

### Médicaments immunomodulateurs

Le lénalidomide, un analogue du thalidomide, mais plus puissant et moins toxique, est approuvé pour le traitement d'une anémie dépendante de transfusions chez des patients atteint d'un SMD de faible risque avec délétion chromosomique 5q. Dans l'étude d'enregistrement de phase II, chez 76 % des patients, les transfusions ont pu être réduites et 67 % ont pu s'en passer, cet effet se maintenant pendant une durée médiane de plus de 2 ans. Contrairement au traitement par les ASE, le lénalidomide inhibe le clone du SMD lié à la délétion 5q [del(5q)] et procure une amélioration cytogénétique chez plus de 70 % des patients. Une neutropénie et une thrombopénie sont fréquemment observées, en particulier durant les premiers mois du traitement, mais elles prédisent une réponse hématologique et cytogénétique favorable. Le lénalidomide est également actif chez des patients sans délétion chromosomique 5q, mais la réponse est moins robuste. Un essai multicentrique chez des patients à risque plus faible sans délétion 5q a rapporté 43 % de diminution globale des transfusions, avec 26 % d'indépendance transfusionnelle<sup>7</sup>. Le mécanisme d'action du lénalidomide est spécifique du caryotype avec suppression clonale chez les patients avec délétion 5q et stimulation de l'érythropoïèse chez les patients sans délétion 5q.

### Traitement immunosuppresseur

Sur la base de similitudes cliniques entre un sous-ensemble de SMD hypocellulaires et d'anémie aplasique, des globulines antithymocytes et de la ciclosporine ont été utilisées avec succès chez une sélection de patients atteints de SMD. Un essai randomisé de phase III a récemment montré que la thérapie immunosuppressive avec des globulines antithymocytes (15 mg/kg pendant 5 jours) en combinaison avec la ciclosporine par voie orale pendant 180 jours (dose moyenne quotidienne de 290 mg) a donné des résultats hématologiques favorables dans un sous-ensemble de patients atteints de SMD, par rapport aux meilleurs soins de soutien, sans impact apparent sur la période avant transformation et la survie globale<sup>8</sup>.

### Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Malgré de nouvelles thérapies, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogéniques reste la seule option

curative pour les SMD. Le taux de survie globale à 5 ans approche 40 % . Sur la base de l'analyse des décisions et des données limitées provenant d'essais randomisés, le meilleur moment pour la greffe allogénique est celui du diagnostic d'un SMD de risque plus élevé<sup>9</sup>; reporter la greffe jusqu'à aggravation de la maladie optimise les chances de survie chez les patients atteints d'une maladie de moindre risque.

### Chimiothérapie conventionnelle

Les taux de réponse à la chimiothérapie conventionnelle d'une leucémie aiguë chez des patients atteints de SMD sont faibles; les mortalité et morbidité peuvent être considérables en raison des comorbidités et de l'âge. Les chimiothérapies classiques sont généralement réservées aux cas d'échec des agents hypométhylants avec maladie progressive.

### Inhibiteurs de signalisation

De multiples voies de transduction du signal ont été impliquées dans la pathogénie des SMD. Chez les rares patients avec des mutations activatrices de *PDGFR*, l'imatinib est efficace. Plusieurs autres agents sont actuellement en essais cliniques visant différentes voies impliquées dans la physiopathologie du SMD. (Le gène *PDGFR* code le récepteur pour le facteur de croissance dérivé des plaquettes [NdT].)

### Chélation du fer

Chez les patients atteint d'un SMD à plus faible risque et qui dépendent de transfusions, la surcharge en fer peut compliquer le traitement. Celle-ci peut être suivie par la hausse progressive du taux de ferritine sérique; elle aggrave le pronostic en raison d'une comorbidité cardiaque accrue et raccourcit la survie. En pratique, chez les patients atteints de SMD à faible risque et dépendant de transfusions lorsque le taux de ferritine dépasse 1000 ng/ml de manière persistante et chez les patients qui ont reçu plus de 15 à 20 unités de globules rouges, une thérapie de chélation du fer s'impose. Les nouveaux agents chélateurs du fer par voie orale (par exemple le déférasirox) sont plus attrayants et permettent aux patients de mieux respecter la posologie.

est caractérisé par cette anomalie cytogénétique isolée, la distinction clinique et sa réponse unique au lénalidomide.

### ● Pronostic

Malheureusement, la plupart des patients atteints de SMD finissent par succomber à des complications de la maladie ou à la transformation en LMA. Au moment du diagnostic, on peut appliquer la stratification IPSS afin d'estimer quelle sera l'évolution naturelle de la maladie et donc pour guider le choix du traitement. On fonde le score cumulé sur le pourcentage de myéloblastes dans la moelle osseuse, le caryotype et le nombre de cytopénies afin de stratifier le risque encouru par les patients en quatre groupes distincts : faible, intermédiaire 1, intermédiaire 2 et SMD à risque élevé (voir [tableau 7-3](#)). De nouveaux modèles d'évaluation du risque ont été proposés pour améliorer encore notre capacité de prédire le résultat, mais surtout pour adapter notre traitement en fonction du risque et du comportement de la maladie.

## ● Directions futures

Comme notre compréhension des fondements biologiques de la maladie progresse, on peut s'attendre à une individualisation croissante des traitements, qui seront sélectionnés de plus en plus sur la base des caractéristiques de chaque altération ainsi qu'en fonction d'une stratification renforcée des risques.

## Références

1. Kornblith AB, Herndon 2nd JE, Silverman LR, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial : a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2002; **20** : 2441–52.
2. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes : a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009; **10** : 223–32.
3. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; **28** : 562–9.
4. Kantarjian HM, Giles FJ, Greenberg PL, et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. *Blood* 2010; **116** : 3163–70.
5. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes : results of a phase III randomized study. *Cancer* 2006; **106** : 1794–803.
6. Wijermans P, Suci S, Baila L, et al. Low dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate or high risk MDS not eligible for intensive chemotherapy : final results of the randomized phase III study (06011) of the EORTC Leukemia and German MDS Study Groups. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2008; **112** : 226.
7. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008; **111** : 86–93.

8. Passweg JR, Glagounidis AA, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome : a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care—SAKK 33/99. *J Clin Oncol* 2011; **29** : 303–9.
9. de Witte T, Hagemeijer A, Suci S, et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia : final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica* 2010; **95** : 1754–61.

## Lectures suggérées

- Epling-Burnette PK, List AF. Advancements in the molecular pathogenesis of myelodysplastic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2009; **16** : 70–6. *Revue des progrès dans notre compréhension de la pathogénie moléculaire du syndrome myélodysplasique (SMD).*
- Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. Myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; **9** : 30–56. *Revue des cinq sous-types : anémie réfractaire avec ou sans sidéroblastes en anneau ou avec excès de blastes, anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation ou leucémie myélomonocytaire chronique.*
- Komrokji RS, Zhang L, Bennett JM. Myelodysplastic syndromes classification and risk stratification. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; **24** : 443–57. *Revue exhaustive de la classification des SMD et de la stratification du risque.*
- Leitch HA. Controversies surrounding iron chelation therapy for MDS. *Blood Rev* 2011; **25** : 17–31. *Revue.*
- Loaiza-Bonilla A, Gore SD, Carraway HE. Novel approaches for myelodysplastic syndromes : beyond hypomethylating agents. *Curr Opin Hematol* 2010; **17** : 104–9. *Revue des progrès récents liés à de nouvelles stratégies et aux thérapies ciblées pour le traitement des SMD.*
- Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2009; **361** : 1872–85. *Revue.*
- Tehranchi R, Woll PS, Anderson K, et al. Persistent malignant stem cells in del(5q) myelodysplasia in remission. *N Engl J Med* 2010; **363** : 1025–37. *De rares cellules souches myélodysplasiques del(5q) résistant aux traitements peuvent être trouvées chez des patients en rémission et peuvent servir comme source présumée de récurrence.*

# Leucémies aiguës

**Frederick R. Appelbaum**

(Chapitre 189, extrait de l'ouvrage *Goldman's Cecil Medicine*, 24<sup>th</sup> edition)

## ● Définition

Une hématopoïèse normale nécessite la prolifération et la différenciation, étroitement régulées, de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes qui deviennent les cellules matures du sang périphérique. La leucémie aiguë est le résultat d'un ou de plusieurs événements néoplasiques survenant dans l'un des précurseurs hématopoïétiques. Au lieu de proliférer et de se différencier normalement, la cellule affectée donne naissance à une descendance qui ne se différencie pas, mais continue à proliférer de façon incontrôlée. En conséquence, les cellules myéloïdes immatures dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou les cellules lymphoïdes dans la leucémie lymphoïde aiguë (LLA) – souvent appelées blastes – s'accumulent rapidement et remplacent progressivement la moelle osseuse, ce qui diminue la production des globules rouges normaux, des globules blancs et des plaquettes. Cette perte de fonction de la moelle normale donne lieu aux complications cliniques courantes de la leucémie : anémie, infections et saignements. Avec le temps, les blastes leucémiques passent dans la circulation sanguine et finalement occupent les ganglions lymphatiques, la rate et d'autres organes vitaux. Non traitée, la leucémie aiguë est rapidement fatale ; la plupart des patients meurent dans les quelques mois après le diagnostic. Avec un traitement approprié, cependant, l'histoire naturelle de la leucémie aiguë peut être fortement modifiée, et de nombreux patients peuvent être guéris.

## ● Épidémiologie

### Incidence

Environ 39 000 nouveaux cas de leucémie ont été diagnostiqués aux États-Unis en 2009, à un taux approximatif de 8,5 cas pour 100 000 personnes ; ce taux est demeuré relativement constant au cours des trois dernières décennies. Les leucémies représentent près de 3 % de tous les cancers aux États-Unis. L'impact de la leucémie est accentué par le jeune âge de certains patients. Par exemple, avec une incidence maximale entre les âges de 2 et 10 ans, la LLA est le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de décès chez les enfants de moins de 15 ans. En revanche, l'incidence de

la LMA augmente progressivement avec l'âge, sans pic précoce. L'âge médian auquel le diagnostic de LMA est posé est 60 ans environ.

### Déterminants

Le plus souvent, la cause de la leucémie aiguë n'est pas connue ; elle l'est néanmoins dans quelques cas.

### Radiation

Les rayons ionisants sont leucémogènes. Par exemple, l'incidence de LLA, de LMA et de leucémie myéloïde chronique (LMC) est augmentée chez les patients recevant une radiothérapie pour spondylarthrite ankylosante et chez les survivants des explosions atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki. L'ampleur du risque dépend de la dose, de sa répartition dans le temps et de l'âge de la personne. Le risque le plus grand est lié à des doses plus élevées, délivrées sur de plus courtes périodes et à des patients plus jeunes. Dans les zones de rayonnement de fond naturellement élevé (souvent à cause du radon), des aberrations chromosomiques seraient plus fréquentes, mais une augmentation de la leucémie aiguë n'est pas retrouvée de manière systématique. Des inquiétudes ont été soulevées quant aux effets leucémogènes possibles des champs électromagnétiques non ionisants de fréquence extrêmement basse émis par les installations électriques. Si un tel effet existe, sa magnitude est faible.

### Virus oncogènes

La recherche d'une cause virale de la leucémie s'est poursuivie intensément, mais seulement deux associations claires ont été trouvées. Le virus HTLV-I (*human T-cell lymphotropic virus type I*), un virus enveloppé à ARN simple brin, est considéré comme l'agent causal de la leucémie à lymphocytes T de l'adulte. Cette forme particulière de leucémie est retrouvée au sein de groupes géographiques dans le sud-ouest du Japon, le bassin des Caraïbes et en Afrique. Puisque la séropositivité pour le HTLV-I a été trouvée avec une fréquence accrue chez les patients fréquemment transfusés et chez les toxicomanes par voie intraveineuse, la recherche des anticorps anti-HTLV-I dans les produits sanguins est

maintenant une pratique courante dans les banques de sang aux États-Unis. Le virus d'Epstein-Barr, le virus à ADN qui cause la mononucléose infectieuse, est associé au lymphome de Burkitt (chapitre 10) et à son homologue leucémique, la LLA à lymphocytes B matures.

### Produits chimiques et médicaments

Une forte exposition professionnelle aux composés benzéniques ou contenant du benzène tels que le kérosène et le tétrachlorure de carbone peut conduire à des lésions de la moelle, qui peuvent prendre la forme d'anémie aplasique, de myélodysplasie ou de LMA. Un lien entre la leucémie et l'usage du tabac a été récemment rapporté.

Avec l'utilisation croissante de la chimiothérapie pour traiter d'autres cancers, l'incidence de la LMA secondaire à une chimiothérapie a augmenté et pourrait représenter 6 à 10 % de l'ensemble des cas. Une exposition antérieure à des agents alkylants tels que le melphalan et la nitrosourée est associée à un risque accru de LMA secondaire, qui se manifeste souvent d'abord comme un syndrome myélodysplasique (chapitre 7), fréquemment avec des anomalies des chromosomes 5, 7 et 8, mais sans caractéristiques morphologiques distinctes. Ces LMA secondaires se développent généralement 4 à 6 ans après l'exposition à des agents alkylants, et leur incidence peut s'élever en cas de fortes doses et de longue durée d'exposition au médicament. La LMA secondaire associée à une exposition à l'épipodophylotoxine (téniposide ou étoposide) tend à avoir une période de latence plus courte (1 à 2 ans), ne comporte pas de phase myélodysplasique, a une morphologie monocytaire et implique des anomalies du bras long du chromosome 11 (bande q23) ou du chromosome 21 (bande q22). Comme les patients reçoivent fréquemment une chimiothérapie combinée, identifier un seul agent causal est souvent difficile.

## ● Physiopathologie

### Génétique

Si la leucémie se développe avant l'âge de 10 ans chez un patient avec un jumeau identique, le jumeau indemne court un risque de 20 % de développer la maladie. Plusieurs syndromes avec aneuploïdie chromosomique dans les cellules somatiques, notamment la trisomie 21 (Down), la trisomie 13 (Patau) et le syndrome XXY (Klinefelter), sont associés à une incidence accrue de la LMA. D'autres mutations héréditaires s'accompagnent d'une incidence élevée de LMA; c'est le cas par exemple d'une mutation au niveau 21q22 qui s'observe dans de rares familles. Plusieurs maladies autosomiques récessives liées à une instabilité chromosomique prédisposent aux leucémies aiguës, par exemple le syndrome de Bloom, l'anémie de Fanconi et l'ataxie-télangiectasie.

### Clonalité et origine cellulaire

Les leucémies aiguës sont des affections clonales, et toutes les cellules leucémiques chez un patient donné descendent d'un ancêtre commun. La nature clonale de la leucémie aiguë suggère qu'il existe des cellules souches leucémiques capables à la fois de se renouveler et de proliférer. Des études récentes suggèrent que les cellules souches leucémiques dans la LMA sont rares dans la masse leucémique; leur proportion serait de 0,2 à 10 pour 10<sup>6</sup>, et elles se retrouvent dans

la fraction primitive CD34<sup>++</sup> CD38<sup>-</sup>. On en sait moins sur les cellules souches des LLA.

### Classification

La classification des leucémies aiguës par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) repose sur des caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires (tableau 8-1).

**Tableau 8-1 Classement des leucémies aiguës par l'Organisation mondiale de la santé**

Sous-types (2008)
<b>Leucémie myéloïde aiguë (LMA) et tumeurs associées</b>
LMA avec anomalies génétiques récurrentes LMA avec t(8;21) (q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> LMA avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) avec t(15;17) (q22;q12); <i>PML-RARA</i> LMA avec t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i> LMA avec t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> LMA avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3) (q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> LMA (mégacaryoblastique) avec t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i> Entité provisoire : LMA avec <i>NPM1</i> muté Entité provisoire : LMA avec <i>CEBPA</i> muté LMA avec changements liés à la myélodysplasie Néoplasmes myéloïdes liés à la thérapie LMA, sans autre spécification LMA avec différenciation minimale LMA sans maturation LMA avec maturation Leucémie myélomonocytaire aiguë Leucémie monoblastique/monocytaire aiguë Leucémie érythroïde aiguë Leucémie érythroïde pure Érythroleucémie, érythroïde/myéloïde Leucémie mégacaryoblastique aiguë Leucémie aiguë à basophiles Panmyélose aiguë avec myélofibrose Sarcome myéloïde Proliférations myéloïdes liées à la trisomie 21 Myélopoïèse anormale transitoire Leucémie myéloïde associée à la trisomie 21 Néoplasme de cellules dendritiques plasmacytoïdes blastiques
<b>Leucémie lymphoïde (LLA)/lymphome à cellules B</b>
Leucémie lymphoïde/lymphome à cellules B sans autre spécification Leucémie lymphoïde/lymphome à cellules B avec anomalies génétiques récurrentes Leucémie lymphoïde/lymphome à cellules B avec t(9;22) (q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> (LLA avec chromosome Philadelphie) Leucémie lymphoïde/lymphome à cellules B avec t(v;11q23); <i>MLL</i> réarrangé Leucémie lymphoïde/lymphome à cellules B avec t(12;21) (p13;q22); <i>TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)</i> Leucémie lymphoïde/lymphome à cellules B avec hyperdiploïdie Leucémie lymphoïde/lymphome à cellules B avec hypodiploïdie Leucémie lymphoïde/lymphome à cellules B avec t(5;14) (q31;q32); <i>IL3-IGH</i> Leucémie lymphoïde/lymphome à cellules B avec t(1;19) (q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
<b>Leucémie lymphoïde (LLA)/lymphome à cellules T</b>
LLA = leucémie lymphoïde aiguë.

### Morphologie

Les cellules leucémiques dans les LMA ont généralement un diamètre de 12 à 20 nm, avec une chromatine nucléaire discrète, de multiples nucléoles, le cytoplasme contenant généralement des granules azurophiles. Les bâtonnets d'Auer, qui sont de minces inclusions cytoplasmiques fusiformes qui se colorent rouge au Wright-Giemsa, sont pratiquement pathognomoniques d'une LMA. Le système morphologique franco-américano-britannique (FAB) divise la LMA en huit sous-types : M0, M1, M2 et M3 reflètent des degrés croissants de différenciation des cellules leucémiques myéloïdes; les leucémies M4 et M5 ont des caractéristiques de la lignée monocyttaire; M6 ressemble à la lignée érythroïde; et M7 est la leucémie aiguë à mégacaryocytes. Le système OMS reconnaît aussi la leucémie aiguë à basophiles et la leucémie aiguë avec une myélofibrose prédominante.

Les cellules leucémiques des LLA tendent à être plus petites que les blastes de la LMA et sont relativement dépourvues de granules. Selon les critères FAB, les LLA sont réparties en sous-groupes L1, L2, L3. Les blastes de L1 sont de taille uniforme, avec une chromatine homogène, des nucléoles indistincts et peu de cytoplasme; les granules sont rares ou absents. Les blastes de L2 sont plus grands et de taille plus variable et peuvent avoir des nucléoles. Les blastes L3 sont distincts, avec des nucléoles proéminents, un cytoplasme fortement basophile et des vacuoles.

### Immunophénotypage

On utilise l'immunophénotypage par cytométrie de flux à paramètres multiples pour identifier la lignée impliquée de leucémies aiguës nouvellement diagnostiquées et pour détecter des immunophénotypes aberrants, ce qui permet de mesurer la maladie résiduelle minimale après traitement. Des anticorps qui réagissent avec des antigènes présents sur les cellules myéloïdes immatures normales, notamment CD13, CD14, CD33 et CD34, réagissent également avec les cellules blastiques de la plupart des patients atteints de LMA. Les exceptions sont les variantes M6 et M7, qui ont des antigènes limités respectivement aux lignées érythrocytaire et plaquettaire. Les blastes leucémiques myéloïdes expriment également les antigènes leucocytaires humains (*human leukocyte antigen* [HLA])-DR, mais sont généralement dépourvus des antigènes des lymphocytes T ou B et d'autres marqueurs lymphoïdes. Chez 10 à 20 % des patients, des blastes, par ailleurs typiques d'une LMA, expriment également des antigènes normalement restreints aux lignées cellulaires B ou T. L'expression des antigènes lymphoïdes par des cellules de LMA ne modifie ni l'évolution naturelle ni la réponse thérapeutique de ces leucémies.

Environ 75 % des cas de LLA expriment des antigènes de lignée B et peuvent être subdivisés en quatre catégories. Le groupe le plus immature, LLA à pro-B, exprime CD19, mais pas les autres antigènes de la lignée B et représente environ 10 % des cas de LLA. Environ 50 à 60 % des cas de LLA expriment l'antigène CALLA (*common ALL antigen*), ou CD10, une glycoprotéine qui se trouve aussi parfois sur des lymphocytes normaux précoces et d'autres tissus non hématopoïétiques. On pense que les LLA porteuses de CALLA représentent un état de différenciation précoce des cellules pré-B. Environ 10 % des cas de LLA contiennent

des immunoglobulines dans leur cytoplasme; ces LLA sont dites à cellules pré-B. Les LLA à cellules B se caractérisent par la présence d'immunoglobulines à la surface cellulaire et représentent moins de 5 % des cas de LLA. En général, les meilleurs résultats thérapeutiques dans les divers types de LLA à cellules B sont obtenus dans celui dit à cellules pré-B précoces (CALLA positif). Parmi les 25 % de cas de LLA qui expriment des antigènes de lignée T, moins de la moitié sont dits de type cellulaire pré-T; ils expriment CD3 avec CD4 et CD8 ou ni l'un ni l'autre; la LLA dite à cellules T représente la majorité des cas, et exprime CD3 avec CD4 ou CD8. Le pronostic des LLA à cellules T est meilleur que celui du type à cellules pré-T. Chez environ 25 % des patients atteints de LLA, les cellules leucémiques expriment également des antigènes myéloïdes. Historiquement, la présence de ces antigènes définissait un groupe de patients dont le pronostic était un peu moins favorable, mais avec les thérapies actuelles, plus agressives, l'impact de l'expression de l'antigène myéloïde a disparu.

Les leucémies aiguës de lignée ambiguë, qui sont rares, n'expriment aucun marqueur de différenciation d'une lignée (leucémie aiguë indifférenciée [LAI]), ou leurs blastes expriment des marqueurs de plus d'une lignée (leucémie aiguë de phénotype mixte [LAPM]). Les LAPM peuvent contenir des populations distinctes de blastes de différentes lignées (bilinéaires) ou une population unique exprimant des caractéristiques des deux lignées (biphénotypiques). En général, le pronostic des patients atteints de LAI ou de LAPM est médiocre lorsque le traitement se limite à une chimiothérapie standard.

### Cytogénétique et biologie moléculaire

Dans la plupart des cas de leucémie aiguë, on trouve une anomalie du nombre ou de la structure de chromosomes. Ces anomalies sont clonales, impliquant toutes les cellules malignes chez un patient donné; elles sont acquises et sont absentes dans les cellules normales du patient; elles sont considérées comme « non aléatoires », car des anomalies spécifiques sont observées dans plusieurs cas et sont associées à différents sous-types morphologiques ou cliniques de la maladie. Ces anomalies peuvent être tout simplement le gain ou la perte de chromosomes entiers, mais le plus souvent elles comprennent des translocations, des délétions ou inversions chromosomiques. Lorsque les patients atteints de leucémie aiguë et d'une anomalie chromosomique sont traités et entrent en rémission complète, l'anomalie chromosomique disparaît; quand une rechute survient, elle réapparaît. Dans de nombreux cas, ces anomalies ont fourni des indices quant à la physiopathologie de la leucémie aiguë.

Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment constatées dans les LMA peuvent être classées en fonction de la biologie sous-jacente et de leur signification pronostique. La translocation t(8;21) et l'inversion inv(16) se traduisent par des anomalies d'un facteur de transcription de base composé de CBF- $\alpha$  et CBF- $\beta$  (*core binding factor*). La t(8;21) cause la fusion de CBF- $\alpha$  sur le chromosome 21 avec le produit du gène *MTG8* sur le chromosome 8, alors que inv(16) est responsable de la fusion de CBF- $\beta$  sur le bras q du chromosome 16 avec le produit du gène *MYH11* sur le bras p. Les LMA impliquant ces deux CBF sont caractérisées par

un taux de réponse complète élevé et le pronostic de survie à long terme est relativement favorable. Une translocation supplémentaire avec un pronostic favorable, t(15;17) implique deux gènes, *PML* et *RAR-α* (un gène codant le récepteur de l'acide  $\alpha$ -rétinoïque), et est toujours associée à la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), le sous-type M3 de la LMA. Des translocations impliquant le gène *MLL*, situé dans la bande chromosomique 11q23, a un pronostic intermédiaire. *MLL* est peut-être le partenaire oncogène le moins sélectif en oncologie, puisqu'on lui a identifié 30 partenaires de fusion. La trisomie 8 figure parmi les anomalies cytogénétiques non aléatoires les plus courantes observées dans les LMA; elle représente 9 % des cas et son pronostic est intermédiaire. Parfois, on observe des trisomies du chromosome 21, du chromosome 11 et d'autres chromosomes. Des suppressions entières ou partielles des chromosomes 5 ou 7 représentent respectivement 6 à 8 % des cas de LMA. Ces anomalies sont plus fréquentes chez les patients âgés et chez les patients atteints de LMA secondaire à une myélo-dysplasie ou à une exposition antérieure à des agents alkylants; le pronostic est défavorable.

En plus des anomalies détectées par analyse cytogénétique de routine, d'autres mutations existent dans les cellules malignes dans une proportion importante des cas de LMA. Beaucoup d'entre elles concernent des voies de transduction de signaux. Des mutations activatrices du récepteur *FLT3* ont été retrouvées dans 20 à 40 % des cas de LMA. Ces mutations peuvent être des répétitions internes en tandem (15 à 30 %) ou des mutations ponctuelles (5 à 10 %); de manière globale, ces LMA répondent moins bien au traitement. Des mutations dans *FMS*, qui, comme *FLT3*, est un récepteur à activité de tyrosine kinase, sont observées chez 10 à 20 % des cas de LMA, et des mutations dans *HRAS*, *KRAS2* et *NRAS1*, qui sont des protéines cellulaires impliquées dans la transduction du signal, sont constatées dans 15 à 20 % des cas de LMA. Des mutations dans le gène de la nucléophosphatase (*NPM1*) ont été identifiées dans 20 à 30 % des cas de LMA et semblent être associées à un résultat clinique favorable. *CEBPA*, un gène codant un facteur de transcription *leucine zipper* impliqué dans la différenciation myéloïde, est muté dans 4 à 15 % des cas de LMA et peut être associé à un résultat plus favorable. Toutes ces mutations sont d'un intérêt non seulement pour leur valeur pronostique, mais aussi parce qu'elles peuvent servir de cibles pour de nouvelles thérapies.

L'anomalie cytogénétique la plus commune chez les adultes atteints de LLA est le chromosome Philadelphie (Ph), ou t(9;22). Cette translocation entraîne la fusion du gène *BCR* sur le chromosome 22 et le gène *ABL* d'une tyrosine kinase sur le chromosome 9. Cela se traduit par l'activation constitutive de *ABL*, mais le mécanisme précis par lequel cette activité conduit à la leucémie n'est pas connu. La fusion *BCR-ABL* est responsable de LLA et de LMC (chapitre 9), avec une différence dans le point de rupture dans le *BCR* qui permet de les distinguer. Une protéine de fusion légèrement plus petite, de 190 kD, est trouvée généralement dans les LLA, alors qu'une protéine de plus de 210 kD est caractéristique de la LMC. La fréquence de t(9;22) dans les LLA augmente avec l'âge; elle est observée dans environ 5 % des cas chez l'enfant, 25 % chez l'adulte et 50 % chez les plus

de 50 ans. Avant le développement d'inhibiteurs spécifiques de tyrosine kinase, les LLA avec t(9;22) avaient un mauvais pronostic; les nouveaux traitements associant des inhibiteurs de tyrosine kinase à une chimiothérapie fournissent de meilleurs résultats. La translocation la plus fréquemment observée en cas de LLA chez l'enfant est t(12;21), ce qui implique les gènes *TEL* et *LMA1*. Comme la LMA associée à t(8;21) et à inv(16), on pense que t(12;21) aboutit à une transcription d'ADN anormale en interférant avec le fonctionnement normal du CBF. Bien que t(12;21) soit difficile à diagnostiquer par la cytogénétique de routine, des études moléculaires ont montré qu'elle intervient dans 25 % des LLA des enfants et dans 4 % des LLA des adultes et son pronostic est favorable. Des délétions partielles en 9p, repérées dans 5 à 7 % des LLA des adultes, sont également de bon pronostic. D'autres anomalies parfois observées dans des LLA à lymphocytes B comprennent la t(8;14) et la t(8;22), qui ont pour effet de transloquer le gène *MYC* du chromosome 8 et l'amplificateur des gènes d'immunoglobulines des chromosomes 14 et 22; elles sont associées à un mauvais résultat thérapeutique. Les LLA à lymphocytes T sont fréquemment associées à des anomalies des chromosomes 7 ou 14 dans les sites d'amplificateurs des gènes des récepteurs des lymphocytes T sur ces chromosomes. Les cellules leucémiques, chez environ 20 % des patients atteints de LLA, ont une propension à capter des chromosomes, pour atteindre parfois une moyenne de 50 à 60 chromosomes par cellule. Les patients atteints de telles leucémies hyperdiploïdes ont tendance à bien répondre à la chimiothérapie.

### ● Manifestations cliniques

Les signes et les symptômes de la leucémie aiguë apparaissent habituellement rapidement, en quelques semaines à quelques mois tout au plus; ils résultent de la diminution de la fonction de la moelle normale et de l'invasion des organes normaux par des blastes leucémiques. L'anémie est présente au moment du diagnostic chez la plupart des patients et cause de la fatigue, de la pâleur, des maux de tête et, chez les patients prédisposés, de l'angor ou une insuffisance cardiaque. Chez environ un tiers des patients, la thrombopénie se manifeste par des saignements cliniquement évidents au moment du diagnostic, le plus souvent sous forme de pétéchies, d'ecchymoses, de saignements des gencives, d'épistaxis ou d'hémorragie. La plupart des patients atteints de leucémie aiguë manquent nettement de granulocytes au moment du diagnostic. En conséquence, lors de la première visite, environ un tiers des patients atteints de LMA et, un peu moins de patients atteints de LLA, ont des infections importantes, voire mortelles, dont la plupart sont d'origine bactérienne.

En plus de la suppression de la fonction de la moelle normale, les cellules leucémiques peuvent infiltrer des organes sains; ce qui est plus fréquent, en général, en cas de LLA qu'en cas de LMA. L'hypertrophie des ganglions lymphatiques, du foie et de la rate est fréquente au moment du diagnostic. La douleur osseuse, considérée comme la conséquence d'une infiltration leucémique du périoste ou de l'expansion de la cavité médullaire, est une plainte fréquente, en particulier chez les enfants atteints de LLA. Les cellules leucémiques infiltrant parfois la peau et provoquant

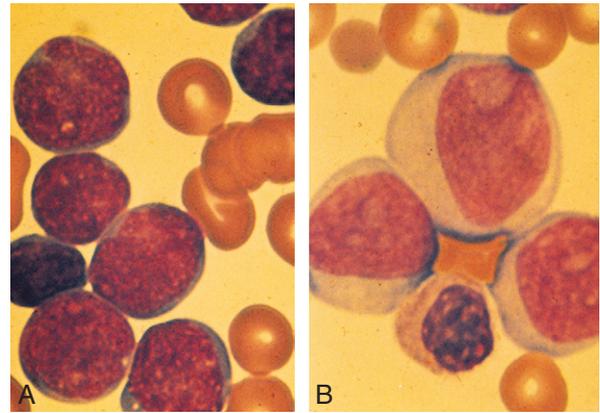
une éruption cutanée surélevée non prurigineuse, dite *leucémie cutanée*. Les cellules leucémiques peuvent infiltrer les leptoméninges et causer une méningite leucémique, qui se manifeste généralement par des maux de tête et des nausées. L'aggravation de l'invasion du système nerveux central (SNC) entraîne des paralysies et des convulsions. Bien que moins de 5 % des patients atteints de LLA aient une atteinte du SNC au moment du diagnostic, le SNC est un site fréquent de récurrence et, par conséquent, la prévention d'une extension au SNC est un objectif essentiel de tout traitement. Puisque l'incidence des maladies du SNC est faible dans les LMA, il n'est pas prouvé que la surveillance ou la prévention des atteintes du SNC soit bénéfique. En cas de LLA, les testicules peuvent être impliqués et constituent un site fréquent de rechute. Dans les LMA, des collections de cellules blastiques leucémiques, souvent appelées *chloromes* ou *myéloblastomes*, peuvent se développer dans n'importe quel tissu mou, où elles apparaissent comme des masses caoutchouteuses à croissance rapide.

Certaines manifestations cliniques sont propres à certains sous-types de leucémie. Les patients atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) et du type M3 sont généralement atteints de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) subclinique ou cliniquement évidente causée par des thromboplastines tissulaires libérées par les cellules leucémiques. Les leucémies aiguës monocytaires ou myélo-monocytaires sont les formes de LMA les plus susceptibles d'avoir une atteinte extramédullaire. La leucémie de type M6 a souvent une longue phase prodromique. Les patients atteints de LLA à lymphocytes T ont fréquemment des masses médiastinales.

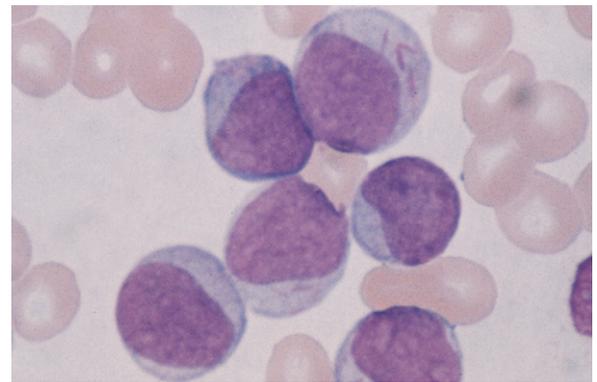
### ● Diagnostic

Des anomalies dans l'hémogramme sont généralement les premiers résultats de laboratoire suggestifs de leucémie aiguë; la plupart des patients sont anémiques et plus ou moins thrombopéniques; près d'un quart sont gravement thrombopéniques (plaquettes < 20 000/ $\mu$ l). Bien que la plupart des patients aient trop peu de granulocytes au moment du diagnostic, la numération totale des globules blancs périphériques varie davantage; 25 % des patients ont un nombre très élevé de globules blancs (> 50 000/ $\mu$ l), 50 % une leucocytose entre 5000 et 50 000/ $\mu$ l et 25 % ont un nombre de globules blancs inférieur à 5000/ $\mu$ l). Dans la plupart des cas, les blastes sont présents dans le sang, bien que, chez certains patients, ils soient très peu nombreux ou absents.

Le diagnostic de leucémie aiguë repose généralement sur la ponction et la biopsie de la moelle, prélevée généralement à partir de la crête iliaque postérieure. Les produits d'aspiration et de biopsie sont habituellement hypercellulaires; ils contiennent 20 à 100 % de cellules blastiques, qui ont remplacé largement la moelle normale (fig. 8-1 et 8-2). Parfois, en plus de l'infiltrat blastique, on constate des changements comme une fibrose médullaire (particulièrement en cas de LMA de type M7) ou une nécrose médullaire. Des échantillons de moelle doivent également être examinés par immunophénotypage et cytogénétique. Si une LMA est suspectée, on doit rechercher dans les prélèvements des mutations dans *FLT3*, *NPM1* et *CEBPA*. Une ponction lombaire diagnostique est généralement recommandée en cas de suspicion de LLA, mais pas dans les cas asymptomatiques de LMA.



**Fig. 8-1. Leucémie aiguë.** **A.** Leucémie lymphoïde aiguë (LLA). **B.** Leucémie myéloïde aiguë (LMA). Les lymphoblastes dans les LLA sont plus petits, avec un rapport de taille plus élevé entre noyau et cytoplasme et des nucléoles moins nets que dans les myéloblastes des LMA. Les nucléoles dans les myéloblastes apparaissent clairement comme si le noyau avait été « poinçonné ».



**Fig. 8-2. Leucémie myéloïde aiguë.** Les myéloblastes dans le frottis montrent des inclusions cytoplasmiques appelées bâtonnets d'Auer.

Les temps de prothrombine et de thromboplastine partiel sont parfois élevés. En cas de LPA, une diminution du fibrinogène et des signes de CIVD sont souvent observés. D'autres anomalies fréquemment présentes sont l'hyperuricémie, en particulier dans les LLA, et l'augmentation de la lactate déshydrogénase sérique. En cas d'accélération du renouvellement et de mort cellulaires (par exemple dans la LLA de type L3), le syndrome de lyse tumorale peut déjà se manifester, au moment du diagnostic, dans les résultats des analyses de laboratoire : hypocalcémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie et signes d'insuffisance rénale. Ce syndrome, observé le plus souvent peu après le début du traitement, peut être rapidement mortel s'il n'est pas pris adéquatement en charge.

### Diagnostic différentiel

Le diagnostic de leucémie aiguë, généralement simple, peut s'avérer parfois difficile. La leucémie et l'anémie aplasique peuvent se manifester par une pancytopenie périphérique, mais une hypoplasie médullaire sans blastes distingue habituellement l'anémie aplasique. Un patient occasionnel peut

avoir une moelle hypocellulaire et une anomalie cytogénétique clonale, qui peut faire hésiter entre myélodysplasie et leucémie hypocellulaire. La présence de cellules immatures dans le sang peut relever de divers processus autres que leucémiques. Bien que d'autres tumeurs à petites cellules rondes puissent infiltrer la moelle et ressembler à une leucémie, les marqueurs immunologiques permettent de les différencier. Des réactions leucémoïdes à une infection telle que la tuberculose peuvent se traduire par un afflux de nom-

breuses cellules myéloïdes jeunes, mais dans ces cas, la proportion de blastes dans la moelle ou le sang n'atteint presque jamais 20 %. La mononucléose infectieuse et d'autres maladies virales peuvent parfois ressembler à une LLA, en particulier si un grand nombre de lymphocytes atypiques sont présents dans le sang périphérique et si la maladie s'accompagne de thrombopénie ou d'anémie hémolytique d'origine immunitaire

## Traitement

Avec le développement de programmes efficaces de chimiothérapie combinée et les progrès de la transplantation de cellules hématopoïétiques, de nombreux patients atteints de leucémie aiguë peuvent être guéris. Ces mesures thérapeutiques sont complexes et devraient être appliquées dans des centres spécialisés, expérimentés et disposant des services appropriés. Puisque la leucémie s'aggrave rapidement, la thérapie spécifique doit être lancée peu après le diagnostic, si possible dans les 48 heures. L'objectif de la chimiothérapie initiale est d'induire une rémission complète et la restauration de la fonction médullaire. En général, la chimiothérapie d'induction est intense et s'accompagne d'effets toxiques significatifs. Par conséquent, l'état général des patients doit être stabilisé autant que possible avant que le traitement spécifique antileucémique puisse commencer.

### Préparation du patient pour la thérapie

Une forte hémorragie est habituellement causée par une thrombopénie, ce qui peut être corrigé par des transfusions de plaquettes. Une fois le saignement arrêté, des transfusions de plaquettes prophylactiques peuvent être justifiées pour maintenir le nombre de plaquettes supérieur à 10 000 à 20 000/ $\mu$ l. Parfois, les patients présentent des signes de CIVD, habituellement associés au diagnostic de LMA de type M3. Si une LMA M3 est soupçonnée d'être en cause, un traitement à l'acide rétinoïque *tout-trans* (ATRA) doit être lancé sans attendre la confirmation moléculaire du diagnostic; le médicament peut être arrêté si le diagnostic n'est pas une LMA M3. Si le saignement est dû à une CIVD, de faibles doses d'héparine (50 U/kg) par voie intraveineuse toutes les 6 heures peuvent être bénéfiques. Des plaquettes et du plasma frais congelé (ou du cryoprécipité) doivent être transfusés pour maintenir le nombre de plaquettes supérieur à 50 000/ $\mu$ l et le taux de fibrinogène supérieur à 100 mg/dl jusqu'à l'atténuation de la CIVD. L'héparine doit-elle être administrée à titre préventif aux patients avec saignement actif, mais dont les examens de laboratoire montrent des signes de CIVD? La question a été souvent débattue, mais elle reste sans réponse.

Des hémocultures sont nécessaires chez les patients fiévreux et neutropéniques; en attendant les résultats de la culture, l'infection doit être présumée et traitée par des antibiotiques à large spectre. Si le patient a un nombre suffisant de granulocytes, il est préférable de contrôler l'infection avant de commencer une chimiothérapie. Souvent, cependant, les patients sont infectés mais n'ont pratiquement pas de granulocytes; dans cette situation, retarder la chimiothérapie a peu de chance d'être bénéfique.

Les patients dont le nombre de blastes est très élevé (> 100 000/ $\mu$ l) peuvent avoir des symptômes attribuables à l'effet de masse de ces cellules immatures sur le flux sanguin. Une leucostase peut évoluer

vers une lésion vasculaire et une hémorragie locale. Si cela se produit dans le SNC, le résultat peut être fatal. La cytophèrese, l'irradiation encéphalique totale immédiate (600 cGy en une seule dose) et l'administration d'hydroxyurée (3 g/m<sup>2</sup>/jour par voie orale pendant 2 ou 3 jours) peuvent généralement prévenir cette complication.

Avant le lancement de la chimiothérapie, la prise en charge de tous les patients doit viser à prévenir le syndrome de lyse tumorale; il faut veiller à l'hydratation, alcaliniser l'urine par l'acétazolamide, 500 mg/jour, et prévenir l'hyperuricémie par l'allopurinol, 100 à 200 mg par voie orale, trois fois par jour. Des patients ayant un nombre très élevé de globules blancs peuvent être urémiques et anuriques en raison d'une forte hyperuricémie, avec cristallisation intratubulaire, et cela avant même le début du traitement. L'hyperuricémie répond habituellement rapidement à la rasburicase 0,20 mg/kg/jour pendant 5 jours par voie intraveineuse, administrée en 30 minutes.

Généralement, le diagnostic de leucémie cause un profond choc psychologique chez le patient et sa famille. Par conséquent, en plus de stabiliser l'état hématologique et métabolique du patient et avant que le traitement ne soit lancé, il est utile d'avoir un entretien formel pour informer le patient et sa famille de la signification du diagnostic de leucémie et des conséquences du traitement.

### Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Après stabilisation de l'état du patient, le traitement antileucémique doit être lancé le plus tôt possible. Le traitement d'une LLA qui vient d'être diagnostiquée peut être divisé en trois phases : induction de la rémission, traitement après rémission et protection du SNC.

#### Induction de la rémission

L'objectif initial du traitement est d'induire une rémission complète (RC), définie comme la réduction des blastes leucémiques à des niveaux indétectables et la restauration de la fonction de la moelle normale. Diverses chimiothérapies combinées peuvent être utilisées pour induire une rémission; toutes comprennent la vincristine et la prednisone, et la plupart ajoutent la L-asparaginase et la daunorubicine; le traitement s'étale sur 3 à 4 semaines. Avec ces schémas, une RC est obtenue chez 90 % des enfants et 80 à 90 % des adultes (tableau 8-2). Puisque la vincristine, la prednisone et la L-asparaginase sont relativement non toxiques pour les précurseurs médullaires normaux, la maladie passe souvent en RC après une période relativement brève de myélosuppression. L'incapacité d'atteindre une RC est généralement due à la résistance des cellules leucémiques aux médicaments ou à une infection progressive. Ces deux complications surviennent avec une fréquence à peu près égale.

**Tableau 8-2 Traitements courants pour des formes courantes de leucémie aiguë**

<b>I. Traitement de la leucémie myéloïde aiguë venant d'être diagnostiquée</b>
<p>A. Induction – daunorubicine 60–90 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 3 jours (ou idarubicine 10–12 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 3 jours) et cytarabine 200 mg/jour pendant 7 jours</p> <p>B. Après rémission</p> <p>1. Risque favorable – cytarabine 3 g/m<sup>2</sup> en 3 heures toutes les 12 heures les jours 1, 3 et 5 tous les mois pendant 4 mois</p> <p>2. Risque intermédiaire – comme pour le risque favorable; ou si un frère ou une sœur HLA compatible existe, transplantation allogénique de cellules hématopoïétiques</p> <p>3. Risque défavorable – si un donneur HLA compatible est disponible, passer à l'allogreffe; sinon, traiter comme pour le risque intermédiaire</p>
<b>II. Traitement de la leucémie promyélocytaire aiguë venant d'être diagnostiquée</b>
<p>A. Induction – ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/jour jusqu'à rémission complète, ainsi que daunomycine 45–60 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 3 jours et cytarabine 200 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 7 jours</p> <p>B. Consolidation n° 1 – trioxyde d'arsenic 0,15 mg/kg/jour, 5 jours/semaine pendant 5 semaines; répéter la cure après 2 semaines de repos</p> <p>Consolidation n° 2 – ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 7 jours et daunomycine 50 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 3 jours; répéter la cure 1 mois plus tard</p> <p>C. Entretien – ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 15 jours tous les 3 mois plus 6-MP 100 mg/m<sup>2</sup>/jour et MTX 10 mg/m<sup>2</sup>/sem pendant 2 ans</p>
<b>III. Traitement de la leucémie lymphoïde aiguë Ph négative venant d'être diagnostiquée chez l'adulte</b>
<p>A. Induction (et cures 3, 5, 7) – cyclophosphamide 300 mg/m<sup>2</sup> en 3 heures toutes les 12 heures pour 6 doses aux jours 1, 2, 3; 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine au jour 4; vincristine 2 mg/jour aux jours 4 et 11; et dexaméthasone à 40 mg/jour aux jours 1–4 et aux jours 11–14</p> <p>B. Consolidation (cures 2, 4, 6, 8) – MTX 200 mg/m<sup>2</sup> en 2 heures, plus 800 mg/m<sup>2</sup> en 22 heures le jour 1; cytarabine à haute dose 3 g/m<sup>2</sup> en 2 heures toutes les 12 heures pour 4 doses aux jours 2 et 3</p> <p>C. Quatre injections intrathécales de 12 mg de MTX en alternance avec 100 mg de cytarabine sont administrées pendant les quatre premières cures d'un traitement systémique</p>
<p>ATRA = tout-<i>trans</i>-rétinoïque; HLA = antigène des leucocytes humains; 6-MP = 6-mercaptopurine; MTX = méthotrexate; Ph = chromosome Philadelphie [t(9;22)].</p>

### Chimiothérapie après rémission

Si aucun traitement supplémentaire n'est donné après l'induction de la RC, la rechute survient dans presque tous les cas, le plus souvent en quelques mois. Diverses combinaisons, posologies et divers calendriers conviennent pour une chimiothérapie après RC. La *chimiothérapie de consolidation* consiste en de courtes cures de chimiothérapie à des doses similaires à celles utilisées pour l'induction initiale (nécessitant une réhospitalisation). Habituellement, on choisit des médicaments différents de ceux utilisés pour induire la rémission initiale. Dans le cas de LLA, ces médicaments sont, entre autres, de fortes doses de méthotrexate,

cyclophosphamide et cytarabine. La *chimiothérapie d'entretien* consiste en l'administration de faibles doses des médicaments sur une base quotidienne ou hebdomadaire en ambulatoire pendant de longues périodes. Le traitement d'entretien le plus couramment utilisé en cas de LLA combine la 6-mercaptopurine en prise quotidienne et le méthotrexate en prise hebdomadaire ou bihebdomadaire. La durée optimale de la chimiothérapie d'entretien est inconnue, mais elle dure généralement 2 à 3 ans. Le traitement optimal d'une LLA nécessite une chimiothérapie à la fois de consolidation et d'entretien.

### Protection du système nerveux central

La plupart des agents chimiothérapeutiques, administrés par voie intraveineuse ou par voie orale, ne pénètrent pas bien dans le SNC, et si aucune forme de protection du SNC n'est assurée, au moins 35 % des adultes développent une leucémie du SNC. Avec des mesures prophylactiques, une récurrence touchant le SNC comme événement isolé survient chez moins de 10 % des patients. Une chimiothérapie systémique avec le méthotrexate à haute dose (par exemple 200 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse en 2 heures, puis 800 mg/m<sup>2</sup> en 22 heures) et la cytarabine (par exemple 4 doses à 3 g/m<sup>2</sup> en 2 heures toutes les 12 heures) peut atteindre des concentrations adéquates dans le SNC. Les autres options sont : le méthotrexate par voie intrathécale, le méthotrexate intrathécal combiné avec une irradiation crânienne de 2400 cGy ou une irradiation dans l'axe crâniospinal de 2400 cGy.

### LLA de type Burkitt

La LLA de type Burkitt (dite aussi de type FAB L3 ou LLA à cellules B matures) est caractérisée par la présence d'immunoglobuline monoclonale de surface, une translocation t(8;14) et l'expression constitutive de l'oncogène *MYC*. Elle représente 3 à 5 % des cas de LLA chez l'adulte et répond bien aux traitements faits de cures courtes, mais intensives, de méthotrexate à forte dose (1,5 g/m<sup>2</sup> en 24 heures avec la leucovorine), de cytarabine (4 doses de 3 g/m<sup>2</sup> en 2 heures toutes les 12 heures) et de cyclophosphamide (200 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours); ce traitement donne des taux élevés de réponse complète et guérit environ 50 % des patients. Des résultats récents suggèrent que l'ajout de rituximab peut encore améliorer les résultats.

### LLA avec chromosome de Philadelphie

Environ 5 % des cas pédiatriques et 25 % des cas chez l'adulte de LLA ont une translocation t(9;22), c'est-à-dire le chromosome Ph. Historiquement, ces patients avaient des taux de RC légèrement inférieurs à ceux atteints de LLA sans Ph et des durées de rémission nettement réduites, en moyenne moins d'un an; peu ou pas de ces patients étaient guéris par la chimiothérapie conventionnelle. Par conséquent, la recommandation générale a été que ces patients reçoivent, si possible, une greffe allogénique compatible au cours de la première rémission. Cette thérapie peut guérir environ 50 % des patients. Plus récemment, l'ajout d'un inhibiteur de la tyrosine kinase, le mésylate d'imatinib, aux chimiothérapies conventionnelles a augmenté les taux de réponse complète, égalant ceux obtenus dans les LLA sans Ph, mais l'impact de l'ajout de mésylate d'imatinib sur la durée de la rémission n'est pas encore connu. La recommandation générale reste la transplantation au cours de la première rémission pour ce groupe de patients à risque élevé.

### **Pronostic d'une LLA après chimiothérapie**

Divers facteurs sont prédictifs de l'issue heureuse d'une LLA, les plus importants étant un âge jeune, un nombre plus faible de globules blancs au moment du diagnostic et une cytogénétique favorable. Avec les schémas thérapeutiques actuellement disponibles, 80 à 85 % des enfants et 35 à 40 % des adultes en RC restent dans cet état pendant plus de 5 ans, ces patients étant probablement guéris de leur maladie.

### **Traitement d'une récurrence de LLA**

La plupart des récurrences surviennent dans les 2 ans après le diagnostic, et la plupart se produisent dans la moelle. Parfois, la rechute est d'abord localisée dans un site extramédullaire comme le SNC ou les testicules. Une rechute extramédullaire est généralement suivie de près par une rechute systémique (moelle) et doit être considérée comme faisant partie d'une récurrence systémique. Avec l'application de chimiothérapies similaires à celles utilisées pour l'induction initiale, 50 à 70 % des patients atteignent au moins une deuxième rémission de courte durée. Un faible pourcentage de patients pour lesquels la rémission initiale dépassait 2 ans peuvent être guéris par une chimiothérapie de rattrapage. Si le premier site de la rechute est le SNC ou les testicules, un traitement spécifique de ce site est également nécessaire avec la reprise du traitement systémique. Puisque le pronostic d'une rechute de leucémie traitée par chimiothérapie est si défavorable, une greffe de moelle est habituellement recommandée.

### **Transplantation de cellules hématopoïétiques**

De fortes doses de chimioradiothérapie suivies d'une greffe de cellules hématopoïétiques provenant d'un donneur HLA compatible peuvent guérir 20 à 40 % des patients atteints d'une LLA pour laquelle une rémission initiale n'a pu être obtenue ou qui récidivent après une première RC ; cela peut guérir 50 à 60 % des patients quand la transplantation a lieu au cours d'une première rémission. Bien que le sujet soit encore fort débattu, plusieurs études récentes ont rapporté que les adultes atteints de LLA à risque élevé ou habituel qui recevaient une greffe de cellules souches au cours d'une première rémission avaient une meilleure survie que ceux traités par une chimiothérapie classique<sup>1,2</sup>. Les principales limites de la transplantation sont la réaction du greffon contre l'hôte, la pneumonie interstitielle et la récurrence de la maladie. Si un frère ou une sœur HLA compatibles n'est pas disponible, la transplantation à partir d'un donneur non apparenté compatible ou une transplantation de sang de cordon provenant d'un donneur non apparenté partiellement compatible peut convenir et donner des résultats qui approchent ceux obtenus avec des donneurs apparentés compatibles.

## **Traitement de la leucémie myéloïde aiguë**

### **Induction de la rémission**

Un traitement avec une combinaison d'une anthracycline et de la cytarabine (100 à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 7 jours) entraîne une RC chez 60 à 80 % des patients atteints de LMA. Des études prospectives randomisées ont montré que l'idarubicine (10 à 12 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 3 jours) ou une dose plus élevée de daunorubicine (60 à 90 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 3 jours) est supérieure à la dose conventionnelle de daunorubicine de 45 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 3 jours<sup>3-5</sup>. Une myélosuppression profonde suit

toujours lorsque ces agents sont utilisés à des doses capables d'atteindre une RC. Si celle-ci ne peut être atteinte, c'est généralement en raison de la résistance aux médicaments ou de complications mortelles de la myélosuppression.

### **Traitement après rémission**

Une chimiothérapie intensive de consolidation avec des traitements répétés à la daunorubicine et à la cytarabine à doses similaires à celles utilisées pour l'induction, à la cytarabine à haute dose (1 à 3 g/m<sup>2</sup>/jour pendant 3 à 6 jours) ou à d'autres agents prolonge la durée moyenne de rémission et améliore les chances de survie à long terme sans maladie. Les meilleurs résultats rapportés à ce jour ont généralement été obtenus avec des cycles répétés de cytarabine à haute dose. Contrairement à ce qui se passe dans les LLA, dans les LMA, un traitement d'entretien à faible dose après un traitement intensif de consolidation est d'intérêt limité. Dans les LMA, une récurrence leucémique survient moins souvent dans le SNC ; les 10 % des patients qui en sont victimes sont atteints surtout d'une variante M4 ou M5. Pour les LMA, il n'existe aucune preuve que la protection du SNC améliore la survie.

### **Pronostic de la LMA après la chimiothérapie initiale**

Parmi les patients chez qui une RC est atteinte, 20 à 40 % restent vivants en RC continue durant plus de 5 ans, ce qui suggère une guérison probable. Comme en cas de LLA, les patients jeunes et ceux ayant un faible nombre de globules blancs au moment du diagnostic ont un résultat plus favorable. Les patients dont la maladie est caractérisée par certaines anomalies chromosomiques, en particulier la t(8;21) et inv(16), ou ceux ayant une cytogénétique normale mais le gène *CEBPA* muté, et ceux ayant une cytogénétique normale mais *NPM1* muté avec *FLT3* de type sauvage ont un meilleur pronostic, alors que les patients avec les anomalies del(5q), ou -5q, del(7q), ou -7q, 11q23, inv(3) ou t(6;9) évoluent moins bien. Les patients qui ont eu une phase préleucémique avant que leur affection n'évolue vers une leucémie aiguë et ceux dont la leucémie est secondaire à une exposition antérieure à une chimiothérapie ont un pronostic plus défavorable. L'expression accrue du gène de multirésistance 1 (*MDR1*) est également de mauvaise augure.

### **Traitement d'une récurrence de LMA**

En cas de récurrence d'une LMA après une première chimiothérapie, on peut obtenir une seconde rémission dans 50 % des cas par une reprise du traitement combiné daunorubicine-cytarabine ou de la cytarabine à forte dose. La probabilité d'obtenir une seconde rémission est prédite par la durée de la première rémission : 70 % chez les patients dont la rémission a persisté au-delà de 2 ans, contre moins de 15 % chez ceux dont la première rémission a duré moins de 6 mois. Les patients âgés peuvent bénéficier du gemtuzumab ozogamicine (9 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1 et 15), une forme de chimiothérapie guidée par un anticorps. Les deuxièmes rémissions ont, toutefois, tendance à être de courte durée et peu de patients victimes d'une rechute après une première chimiothérapie guérissent après une chimiothérapie de rattrapage.

### **Traitement de la leucémie promyélocytaire aiguë**

Une RC peut être induite chez au moins 90 % des patients atteints de LPA à l'aide de l'ATRA (45 mg/m<sup>2</sup>/jour jusqu'à ce que la RC soit atteinte) en association avec une anthracycline.

Les patients traités par l'ATRA ont généralement leurs troubles de la coagulation corrigés en quelques jours. Une toxicité propre à l'ATRA dans le traitement de la LPA est l'apparition d'une hyperleucocytose avec détresse respiratoire et infiltrats pulmonaires. Le syndrome répond à l'interruption temporaire de l'ATRA et à l'ajout de corticoïdes. En combinant l'ATRA avec des anthracyclines pour l'induction et la consolidation, puis en utilisant l'ATRA comme traitement d'entretien, on peut guérir environ 70 % des patients. Les patients ayant un nombre plus élevé de globules blancs au moment du diagnostic évoluent moins bien. Le trioxyde d'arsenic (0,15 mg/kg/jour jusqu'à ce que la RC soit atteinte) est efficace chez les patients atteints d'une récurrence de LPA et semble améliorer la survie globale s'il fait partie du traitement de consolidation pour les patients dont c'est la première RC.

#### Transplantation de cellules hématopoïétiques

Pour les patients atteints de LMA chez qui une rémission initiale ne peut pas être obtenue ou pour ceux qui ont une rechute après une chimiothérapie, une transplantation de cellules hématopoïétiques provenant d'un frère ou d'une sœur HLA compatible offre les meilleures chances de guérison. Quinze pour cent des patients au stade terminal de la maladie peuvent être sauvés par ce traitement. Si le procédé est appliqué plus tôt, le résultat est meilleur : environ 30 % des patients ayant subi une transplantation de cellules hématopoïétiques à la première rechute ou lors d'une seconde rémission guérissent et 50 à 60 % des patients seront sauvés si la transplantation de cellules hématopoïétiques est effectuée pendant la première rémission. Un grand nombre d'études ont comparé de manière prospective les résultats de la transplantation allogénique de cellules hématopoïétiques avec ceux de la chimiothérapie chez des patients atteints de LMA en première rémission. Dans toutes ces études, la transplantation allogénique tendait vers un accroissement de la mortalité due au traitement, mais aussi vers une durée de survie sans maladie et globale plus longue. Les méta-analyses concluent que, lors d'une première rémission, une transplantation allogénique à partir d'un frère ou d'une sœur compatible améliore la survie par rapport à une chimiothérapie continue<sup>6</sup>. Cette amélioration est plus nette chez les patients avec une cytogénétique à haut risque ou à risque intermédiaire et n'est pas observée chez ceux avec une cytogénétique à faible

risque. Les principales limites de la transplantation allogénique de cellules hématopoïétiques sont le manque de donneurs compatibles, la réaction du greffon contre l'hôte, la pneumonie interstitielle et une récurrence de la maladie. Puisque les effets nocifs d'une transplantation augmentent avec l'âge du patient, certains centres de transplantation de cellules hématopoïétiques réservent ce traitement aux patients âgés de moins de 60 ans. Cependant, des études récentes de transplantation allogénique après un traitement non ou peu myéloablatif ont donné des résultats encourageants chez des patients plus âgés, jusqu'à 70 ans, atteints de LMA en rémission. Les résultats de transplantation allogénique recourant à des donneurs compatibles non apparentés ne diffèrent pas trop de ceux obtenus lorsque les donneurs étaient un frère ou une sœur compatible, bien que l'incidence de complications ait été plus élevée. La transplantation autologue de cellules hématopoïétiques est une alternative pour les patients sans frères ni sœurs compatibles pouvant servir de donneurs. Dans des essais randomisés, la transplantation de moelle osseuse autologue après une chimiothérapie de consolidation a significativement prolongé la durée de survie sans maladie chez les patients atteints de LMA en première rémission, mais n'a pas modifié la survie globale.

#### Traitement de la LMA chez les patients âgés

Les avantages de la chimiothérapie intensive de consolidation chez les patients jeunes ne se retrouvent pas chez les patients âgés de plus de 60 ans, en partie parce que ceux-ci sont moins capables de tolérer ce traitement, mais aussi parce que la LMA chez les patients âgés est plus souvent associée à une cytogénétique défavorable (en particulier les anomalies des chromosomes 5 et 7) et surexprime plus souvent la glycoprotéine P, d'où une résistance accrue à de nombreux médicaments. En conséquence, la chimiothérapie chez les patients âgés de plus de 60 ans procure un taux de survie à long terme qui n'atteint que 10 à 15 %. Cependant, certains patients âgés, mais dotés par ailleurs d'un bon état général, peuvent tolérer une chimiothérapie intensive et ce traitement doit leur être proposé. En revanche, chez les patients âgés dont l'état général est médiocre, la chimiothérapie intensive peut causer plus de tort que de bien. Aussi, seuls des soins de soutien conviendront à ces patients, à moins qu'ils ne puissent bénéficier de thérapies alternatives actuellement à l'étude.

### Prise en charge des complications

Le traitement de la leucémie aiguë, en particulier de la LMA, s'accompagne de diverses complications, les deux plus graves et plus fréquentes étant des infections et des saignements. Au cours de la période de granulopénie qui suit la chimiothérapie d'induction et de consolidation, le risque d'infection bactérienne est élevé. Les revues Cochrane ont examiné les résultats de la prophylaxie antibiotique par rapport à un placebo chez des patients neutropéniques afebriles. La prophylaxie antibiotique a diminué significativement les décès liés à l'infection, les meilleurs résultats étant obtenus avec les quinolones<sup>7</sup>. Les infections fongiques invasives sont également fréquentes après une chimiothérapie pour une LMA. Une revue des essais randomisés a rapporté une réduction significative de la

mortalité par infection fongique chez les patients recevant une prophylaxie antifongique. Le posaconazole peut être plus efficace que le fluconazole ou l'itraconazole. Malgré la prophylaxie antibiotique et antifongique, de nombreux patients sont fébriles pendant qu'ils sont neutropéniques. Les organismes les plus fréquemment isolés varient légèrement d'un centre médical à l'autre, mais les bactéries à Gram positif telles que *Staphylococcus epidermidis* et des bactéries entériques à Gram négatif comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Klebsiella (Aerobacter)* sont les plus fréquemment isolées. Même si aucune cause n'est trouvée pour expliquer la fièvre, il faut présumer qu'une infection bactérienne est impliquée et, en général, tous les patients fiévreux et neutropéniques doivent recevoir des antibiotiques à large spectre. L'antibiothérapie

couramment appliquée comprend un seul agent comme l'imipénème ou une combinaison d'une pénicilline active contre *Pseudomonas* avec une céphalosporine de troisième génération. Une fois commencée, l'antibiothérapie doit être poursuivie jusqu'à ce que les patients retrouvent un nombre normal de granulocytes, même s'ils deviennent d'abord afebriles. Si une infection bactérienne documentée persiste malgré des antibiotiques appropriés, le médecin doit envisager le retrait de cathéters à demeure.

En plus d'être granulopéniques, les patients subissant une chimiothérapie d'induction pour une leucémie ont une immunité cellulaire et humorale déficiente, du moins temporairement, et sont donc sujets aux infections courantes dans les autres états d'immunodéficience, notamment par *Pneumocystis jirovecii* (anciennement *Pneumocystis carinii*) et divers virus. L'infection à *P. jirovecii* peut être prévenue par le triméthoprime-sulfaméthoxazole. Chez un patient séronégatif pour le cytomégalovirus (CMV), une infection par ce virus peut être évitée par le recours exclusif à des produits sanguins séronégatifs pour le CMV. Le virus herpès simplex peut souvent compliquer une mucite existante, ce qui peut être évité par l'aciclovir prophylactique. L'aciclovir est également utile pour traiter une infection diffuse par le virus varicelle-zona.

Des facteurs de croissance myéloïdes (le G-CSF, pour *granulocyte-colony-stimulating factor*, ou le GM-CSF, pour *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), si on les administre peu de temps après la fin de la chimiothérapie, raccourcissent la période de myélosuppression sévère de 4 jours en moyenne. Dans la plupart des études, cette reprise accélérée a raccourci la période fébrile et a permis un recours moindre aux antibiotiques, mais elle n'a pas amélioré le taux de réponse complète ou modifié la survie.

La numération plaquettaire qui signale un besoin de transfusion de plaquettes a fait l'objet de débats. Traditionnellement, les transfusions de plaquettes de donneurs choisis au hasard ont été utilisées pour maintenir le nombre de plaquettes supérieur à 20 000/ $\mu$ l, mais plus récemment, il a été démontré que l'abaissement de ce seuil à 10 000/ $\mu$ l était suffisant chez des patients sans saignement actif. Dans 30 à 50 % des cas, les patients finissent par être immunisés et requièrent des plaquettes HLA compatibles. La réaction du greffon contre l'hôte induite par une transfusion

se manifeste par une éruption cutanée, une fièvre modérée, une altération des tests de la fonction hépatique et une diminution du nombre de cellules sanguines. Elle peut être prévenue par l'irradiation de tous les produits sanguins avant transfusion.

## Références

1. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients : final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008 ; **111** : 1827–33.
2. Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission : systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2010 ; **116** : 3447–57.
3. Mandelli F, Vignetti M, Suci S, et al. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia : the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *J Clin Oncol* 2009 ; **27** : 5397–403.
4. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009 ; **361** : 1249–59.
5. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009 ; **361** : 1235–48.
6. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission : a systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009 ; **301** : 2349–60.
7. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis : antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005 ; **142** : 979–95. *erratum in Ann Intern Med* 2006 ; **144** : 704.

## Lectures suggérées

- Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults : recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010 ; **115** : 453–74. *Revue exhaustive de la LMA par un groupe d'experts internationaux.*
- Marcucci G, Haferlach T, Döhner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia : prognostic and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2011 ; **29** : 475–86. *Revue.*
- Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011 ; **29** : 495–503. *Revue portant sur la chimiothérapie et l'utilisation du trioxyde d'arsenic.*
- Smith ML, Hills RK, Grimwade D. Independent prognostic variables in acute myeloid leukaemia. *Blood Rev* 2011 ; **25** : 39–51. *Revue des facteurs de risque cliniques et moléculaires.*

# Leucémies chroniques

Hagop Kantarjian et Susan O'Brien

(Chapitre 190, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## Leucémie myéloïde chronique

### ● Définition

La leucémie myéloïde chronique (LMC), aussi appelée leucémie myéloblastique chronique ou granulocytaire chronique, est une affection myéloproliférative clonale de la cellule souche hématopoïétique primitive. Elle est caractérisée par une surproduction de cellules de la série myéloïde, ce qui entraîne une splénomégalie et une leucocytose marquées. Une basophilie et une thrombocytose sont fréquentes. Une anomalie cytogénétique caractéristique, le chromosome Philadelphie (Ph), est présente dans les cellules de la moelle osseuse dans plus de 90 % des cas. La plupart des patients (85 à 90 %) se présentent durant la phase chronique, mais finalement, si elle est mal contrôlée, la LMC évolue vers des phases accélérées et blastiques.

### ● Épidémiologie

La LMC représente un cinquième de tous les cas de leucémie aux États-Unis. Elle est diagnostiquée chez 1 ou 2 personnes pour 100 000 par an et a une légère prédominance masculine. Cette incidence de 5000 à 6000 cas par an n'a pas beaucoup changé au cours des dernières décennies. L'incidence de la LMC augmente avec l'âge, l'âge médian au diagnostic étant de 50 à 55 ans. La LMC Ph positive est rare chez les enfants et les adolescents. Aucune association familiale de la LMC n'a été notée; par exemple, le risque n'est pas augmenté chez les jumeaux monozygotes ou chez des proches de patients atteints de LMC. En raison de la disponibilité d'un traitement efficace, la mortalité annuelle a été ramenée de 15 à 20 % avant 2000 à 1 à 2 % à l'heure actuelle. Ainsi, la prévalence de la LMC aux États-Unis devrait augmenter progressivement de 15 000 à 20 000 cas avant 2000 jusqu'à 250 000 cas en 2040.

Souvent, aucun agent étiologique n'est incriminé dans la LMC. L'exposition aux rayonnements ionisants (par exemple les survivants des explosions atomiques au Japon en 1945 ou les personnes soumises à des radiothérapies pour spondylarthrite ankylosante ou cancer du col de l'utérus) augmente le risque de LMC, le pic d'incidence se situant 5 à 12 ans après l'exposition; le risque dépend de la dose. Aucune aug-

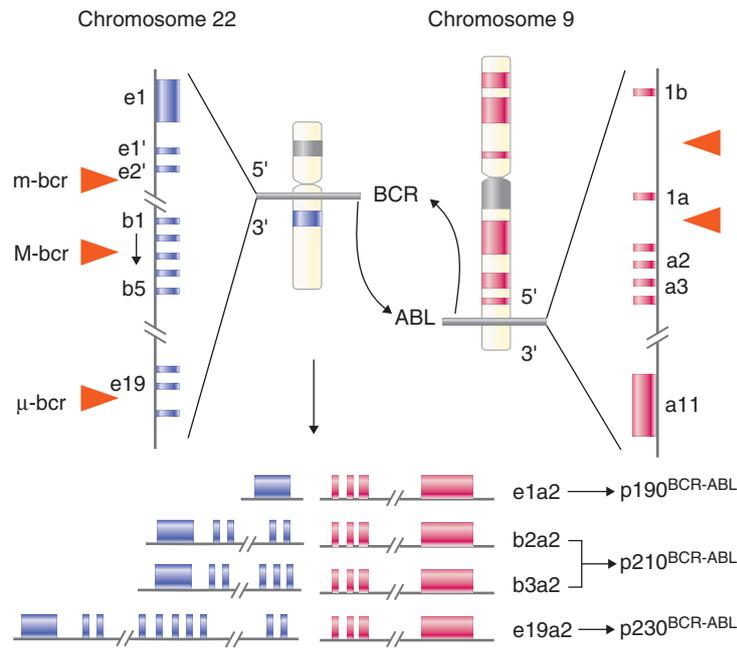
mentation du risque de la LMC n'a été démontrée chez les personnes travaillant dans l'industrie nucléaire. Les radiologues qui travaillaient sans protection adéquate avant 1940 étaient plus susceptibles de développer une leucémie myéloïde, mais dans des études récentes, aucune association n'a été trouvée. L'exposition au benzène augmente le risque de leucémie myéloïde aiguë (LMA), mais pas de LMC. La LMC n'est pas une leucémie secondaire fréquente après traitement d'autres cancers par irradiation, agents alkylants, ou les deux.

### ● Physiopathologie

#### Pathogénie moléculaire

Le chromosome Ph, présent chez plus de 90 % des patients atteints de LMC typique (fig. 9-1), est le résultat d'une translocation équilibrée de matériel génétique entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 : t(9;22)(q34;q11.2). La cassure dans la bande q34 du chromosome 9 entraîne la translocation de l'oncogène *ABL1* (anciennement *c-ABL*) dans une région du chromosome 22 codant la principale région de la protéine BCR (*breakpoint cluster region*). *ABL1* est un gène homologue de l'oncogène *v-ABL* du virus d'Abelson, cause de leucémie chez la souris. La translocation permet la juxtaposition d'une portion 5' d'une BCR et d'une portion 3' d'*ABL*; les deux séquences génétiques produisent un oncogène hybride (*BCR-ABL*), qui code une nouvelle oncoprotéine BCR-ABL ayant une masse moléculaire de 210 kD (p210<sup>BCR-ABL</sup>). L'oncoprotéine p210<sup>BCR-ABL</sup> exerce, de manière incontrôlée, l'activité kinasique de BCR-ABL, ce qui déclenche une prolifération excessive et une diminution de l'apoptose des cellules de la LMC. Cet avantage de croissance par rapport aux cellules normales supprime progressivement l'hématopoïèse normale. Bien que, dans la plupart des cas, 100 % des métaphases sur l'analyse cytogénétique montrent la jonction BCR-ABL, certaines cellules souches normales apparaissent à la culture à long terme de la moelle osseuse, ainsi qu'après le traitement par l'interféron- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), l'imatinib, une chimiothérapie intensive et une autogreffé de cellules souches.

L'activation constitutive de BCR-ABL entraîne l'auto-phosphorylation et l'activation de plusieurs voies en aval qui affectent la transcription génique, l'apoptose, l'organisation



**Fig. 9-1. Le chromosome de Philadelphie.** D'abord décrit comme un raccourcissement du bras long du chromosome 22, le chromosome de Philadelphie (Ph) s'est avéré plus tard être le résultat d'une translocation équilibrée de matériel génétique entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 : t(9;22)(q34;q11.2). La conséquence est la juxtaposition d'*ABL* à *BCR* et la production d'un oncogène hybride *BCR-ABL*. En fonction du point de cassure sur le *BCR*, trois oncoprotéines peuvent en résulter : p210<sup>BCR-ABL</sup>, qui est associée à 98 % ou plus des cas de leucémie myéloïde chronique (LMC) avec Ph; p190<sup>BCR-ABL</sup>, qui est associée à 60 à 80 % des cas de leucémie lymphoïde aiguë (LLA) avec Ph (les autres 20 à 40 % sont p210<sup>BCR-ABL</sup>); et p230<sup>BCR-ABL</sup>, qui est associée à de rares cas de LMC avec Ph. L'expression dérégulée de *BCR-ABL*, via la phosphorylation de substrats protéiques, déclenche la transduction anormale du signal avec plusieurs événements en aval, dont certains sont soupçonnés d'amplifier la prolifération, d'inhiber l'apoptose, d'interférer dans la régulation du cytosquelette et de la cytoadhérence, l'ensemble favorisant la croissance des cellules de la LMC.

du cytosquelette, les cytoadhérences et la dégradation des protéines inhibitrices. Les voies de transduction du signal concernées impliquent RAS, des MAP (*mitogen-activated-proteins*) kinases, des transducteurs de signal et des activateurs de transcription (*signal transducers and activators of transcription* [STAT]), PI3K (*phosphatidyl inositol 3-kinase*), MYC et bien d'autres facteurs. Beaucoup de ces interactions sont assurées par la phosphorylation de tyrosines et nécessitent la liaison de *BCR-ABL* à des protéines adaptatrices comme GRB-2, CRK, CRKL (*CRK-like protein*) et SHC (*SCR-homology containing proteins*). Malgré le remarquable succès de l'imatinib dans l'inhibition spécifique de *BCR-ABL*, il importe de comprendre la physiopathologie des événements en aval pour que ceux-ci puissent devenir des cibles de futurs agents en développement.

Dans la leucémie lymphoïde aiguë (LLA) Ph positive, la cassure sur le chromosome 22 se situe plus en 5', au niveau du premier intron, dans une région appelée m-BCR ou point de cassure mineur. En conséquence, le fragment de *BCR* joint à *ABL* est plus petit; il en est de même pour le gène de fusion qui en résulte, pour l'ARN messager correspondant et pour l'oncoprotéine *BCR-ABL* (p190<sup>BCR-ABL</sup>). Un troisième, mais rare, point de cassure BCR mu ( $\mu$ ), distal par rapport au point de cassure majeur, produit une oncoprotéine hybride, p230<sup>BCR-ABL</sup>, qui est associée à une LMC d'évolution plus lente.

Ce qui induit ce réarrangement moléculaire est inconnu. Les techniques moléculaires qui amplifient la détection de

*BCR-ABL* ont démontré sa présence dans les cellules médullaires de 25 à 30 % de volontaires sains et 5 % de nourrissons, mais pas dans le sang de cordon. Puisque la LMC ne se développe que chez 1 à 2 personnes sur 100 000 (soit 1 à 2 personnes pour 25 000 à 30 000 qui expriment *BCR-ABL* dans leur moelle osseuse), des processus régulateurs immunitaires ou d'autres événements moléculaires contribuent probablement au développement de la LMC.

*BCR-ABL* se trouve uniquement dans les cellules hématopoïétiques et a une origine proche de la cellule souche pluri-potente. Par exemple, le chromosome Ph se forme dans des cellules érythroïdes, myéloïdes, monocytaires et mégacaryocytaires; moins souvent dans les lymphocytes B; rarement dans les lymphocytes T; et pas du tout dans les fibroblastes médullaires. Le gène fusionné *BCR-ABL* et la protéine p210 peuvent être trouvés dans des cas de LMC typiques au plan morphologique, mais dans lesquelles aucune anomalie cytogénétique ne survient ou dans lesquelles des changements autres que le type t(9;22)(q34;q11.2) sont identifiés. Ces patients ont un taux de survie et une réponse au traitement similaires à ceux des patients atteints de LMC Ph positive. Les patients atteints de LMC atypique (généralement plus âgés et atteints plus fréquemment d'anémie, de thrombopénie, de monocytose et de dysplasie) qui sont Ph négatifs et *BCR-ABL* négatifs ont un plus mauvais pronostic que ceux qui sont soit Ph positifs soit négatifs mais *BCR-ABL* positifs; ils ressemblent plus à des patients atteints de syndrome myélodysplasique (chapitre 7). Ainsi, trois groupes de patients

atteints de LMC peuvent être identifiés : (1) ceux qui sont positifs pour Ph et *BCR-ABL*, (2) ceux qui sont Ph négatifs, mais *BCR-ABL* positifs, et (3) ceux qui sont négatifs pour Ph et *BCR-ABL*. Le gène *PDGFB* (précédemment *SIS*), qui code le facteur de croissance dérivé des plaquettes (*platelet-derived growth factor* [PDGF]) et est homologue du virus du sarcome simien, est également transporté du chromosome 22 sur le chromosome 9 dans la LMC, mais il est distant du point de cassure et n'est pas exprimé.

### ● Manifestations cliniques

Environ 40 à 50 % des patients chez qui le diagnostic de LMC est posé sont asymptomatiques jusqu'à ce que la maladie soit révélée par un examen physique ou des tests sanguins de routine. Chez ces patients, le nombre de globules blancs peut être relativement faible au moment du diagnostic. Le degré de leucocytose reflète la charge tumorale, qui peut être évaluée sur la base de la taille de la rate.

Les symptômes de la LMC, lorsqu'ils sont présents, sont dus à l'anémie et à la splénomégalie et sont, notamment, de la fatigue, une perte de poids ainsi que des sensations de malaise, de satiété rapide, de plénitude ou de douleur dans le quadrant supérieur gauche. Des saignements (associés à un faible nombre de plaquettes ou à une dysfonction plaquettaire) ou une thrombose (associée à une thrombocytose ou une leucocytose marquée) peuvent survenir, mais ils sont peu fréquents. D'autres manifestations rares sont : une arthrite goutteuse (due à des taux élevés d'acide urique), du priapisme (généralement associé à une thrombocytose ou une leucocytose marquée), des hémorragies rétinienues et des ulcérations gastro-intestinales supérieures avec saignements (en raison de l'histamine libérée par les nombreux basophiles). Des maux de tête, des douleurs osseuses, des arthralgies, des douleurs d'infarctus splénique et la fièvre sont rares dans la phase chronique, mais deviennent plus fréquents avec l'évolution de la LMC. Les symptômes de leucostase, comme la dyspnée, la somnolence, la perte de coordination ou la confusion, qui sont dus à l'agrégation des leucocytes dans les vaisseaux pulmonaires ou cérébraux, sont rares dans la phase chronique, malgré un nombre de leucocytes excédant 50 000/ $\mu$ l, mais ils sont plus fréquents durant la phase accélérée ou la phase blastique.

Une splénomégalie, le signe physique le plus constant dans la LMC, est palpée dans 50 à 60 % des cas. L'hépatomégalie est moins fréquente (10 à 20 %) et généralement mineure (de 1 à 3 cm en dessous du rebord costal droit). L'adénopathie est rare, comme l'infiltration de la peau ou d'autres tissus. Leur présence suggère que la LMC est Ph négative ou a atteint la phase accélérée ou la phase blastique.

### ● Diagnostic

Le diagnostic de LMC typique n'est pas difficile. Les patients atteints de LMC et non traités ont généralement une leucocytose allant de 10 000 à 500 000  $\mu$ l. Les cellules prédominantes sont des neutrophiles, avec un décalage vers la gauche s'étendant jusqu'aux cellules blastiques. Les basophiles et les éosinophiles sont généralement augmentés. Les monocytes peuvent l'être légèrement dans certaines formes intermédiaires entre LMC et leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC ; voir plus loin). La thrombocytose est fréquente,

alors que la thrombopénie est rare et, si elle est présente, elle indique un mauvais pronostic. Chez un tiers des patients, le taux d'hémoglobine est inférieur à 11 g/dl. Les anomalies biochimiques dans la LMC comprennent une faible teneur en phosphatase alcaline leucocytaire (PAL). Cela s'observe également chez certains patients avec métaplasie myéloïde agnogénique. Les taux sériques de vitamine B<sub>12</sub>, de lactate déshydrogénase, d'acide urique et de lysozyme sont souvent augmentés. Certains patients montrent une oscillation cyclique du nombre des globules blancs. La présence d'une leucocytose myéloïde inexpliquée (fig. 9-2) avec splénomégalie devrait conduire à un examen de la moelle osseuse et à l'analyse cytogénétique.

### Moelle osseuse

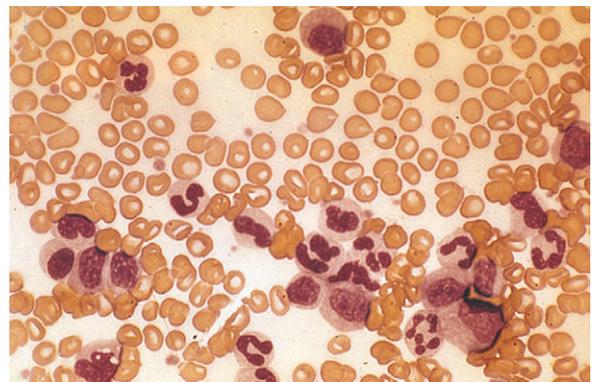
La moelle osseuse est hypercellulaire, avec une hyperplasie myéloïde marquée et, parfois, une fibrose de type réticuline ou collagène. Le rapport myéloïde-érythroïdes est 15:1 à 20:1. Environ 15 % des patients ont 5 % ou plus de cellules blastiques dans le sang périphérique ou la moelle osseuse au moment du diagnostic.

### Cytogénétique

La translocation t(9;22)(q34;q11.2) établit le diagnostic de LMC. Si le chromosome Ph n'est pas trouvé chez un patient présentant une suspicion de LMC, la détection moléculaire du gène hybride *BCR-ABL* est nécessaire. Environ 25 à 30 % des patients avec un tableau morphologique typique de LMC et qui sont Ph négatifs ont un réarrangement *BCR-ABL*. Le chromosome Ph est habituellement présent dans 100 % des métaphases, souvent comme seule anomalie. Entre 10 et 15 % des patients ont d'autres anomalies chromosomiques (perte du chromosome Y, trisomie 8, perte supplémentaire d'ADN en 22q, ou Ph double). Certains patients ont des changements chromosomiques complexes impliquant le chromosome 9 ou le chromosome 22 (variantes du Ph, translocations à trois voies).

### Diagnostic différentiel

La LMC doit être différenciée des réactions leucémoides, qui produisent généralement un nombre de leucocytes inférieur à 50 000/ $\mu$ l, une vacuolisation toxique et des corps de



**Fig. 9-2. Leucémie myéloïde chronique, phase chronique.** Ce frottis sanguin montre une hyperleucocytose avec le spectre complet des leucocytes aux différents stades de différenciation, allant des myéloblastes aux neutrophiles matures. (Remerciements au Dr Andrew Schafer.)

Döhle dans les granulocytes, l'absence de basophilie et une teneur normale ou élevée de PAL ; l'histoire clinique et l'examen physique suggèrent généralement l'origine de la réaction leucémoïde. Les corticoïdes peuvent parfois causer une neutrophilie extrême avec un décalage vers la gauche, mais cette anomalie est autolimitée et de courte durée.

Une LMC peut être plus difficile à distinguer des autres syndromes myéloprolifératifs ou myélodysplasiques (chapitre 7). Les patients avec métaplasie myéloïde agnogénique avec ou sans myélofibrose ont souvent une splénomégalie, une neutrophilie et une thrombocytose. La polycythémie vraie associée à une carence en fer, qui normalise la teneur en hémoglobine et l'hématocrite, peut se manifester avec une leucocytose et une thrombocytose. Ces patients ont généralement une teneur normale ou élevée de PAL, un nombre de leucocytes inférieur à 25 000/ $\mu\text{l}$  et pas de chromosome Ph.

La plus grande difficulté est rencontrée chez les patients qui ont une splénomégalie et une hyperleucocytose, mais n'ont pas le chromosome Ph. Dans certains cas, le gène hybride *BCR-ABL* peut être mis en évidence en dépit d'une tendance cytogénétique normale ou atypique. Les patients qui sont Ph négatifs et *BCR-ABL* négatifs sont considérés comme atteints d'une LMC Ph négative ou d'une LMMC (voir plus loin). Rarement, des patients ont une hyperplasie myéloïde, ce qui implique presque exclusivement la lignée cellulaire neutrophile, éosinophile ou basophile. Chez ces patients décrits comme ayant une leucémie chronique à neutrophiles, à éosinophiles ou à basophiles, on ne trouve pas de chromosome Ph ni le gène *BCR-ABL*. Une hyperplasie mégacaryocytaire isolée peut être observée dans la thrombocytémie essentielle avec une thrombocytose marquée et une splénomégalie. Certains patients qui présentent des caractéristiques cliniques de thrombocytémie essentielle (avec thrombocytose marquée, mais sans hyperleucocytose) ont une LMC ; des études cytogénétiques et moléculaires montrant le chromosome Ph, le réarrangement *BCR-ABL* ou les deux aboutissent à un diagnostic et un traitement appropriés.

### Évolution clinique

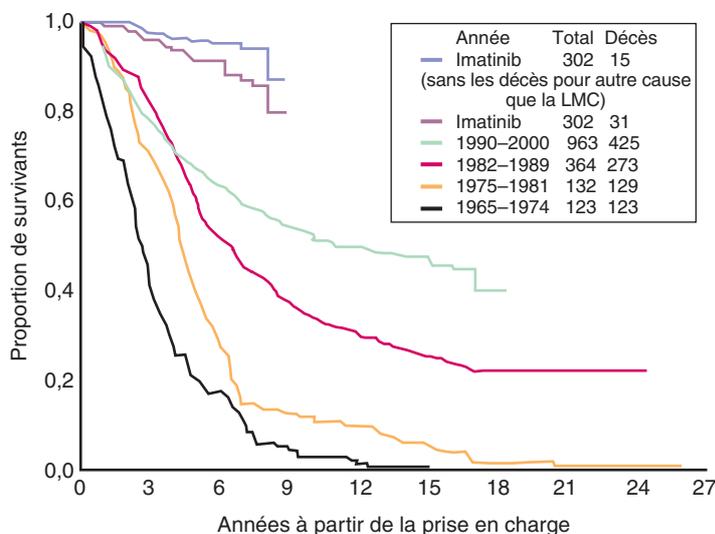
#### Évolution vers les phases accélérée et blastique

Plus de 90 % des patients se présentent avec une LMC en une phase bénigne ou chronique ou qui devient asymptomatique dès que la maladie est contrôlée. La mort survient rarement pendant la phase chronique d'une LMC.

Lorsqu'elle est mal contrôlée, la LMC évolue vers une phase accélérée, généralement définie par la présence de 15 % ou plus de blastes, 30 % ou plus de blastes plus promyélocytes, 20 % ou plus de basophiles, une thrombopénie inférieure à 100 000/ $\mu\text{l}$  indépendamment du traitement ou une évolution clonale cytogénétique. La phase accélérée est également caractérisée par : aggravation de l'anémie ; augmentation de la splénomégalie ou hépatomégalie ; infiltration des ganglions, de la peau, des os ou d'autres tissus ; fièvre, malaises, perte de poids. Dans la phase accélérée, la moelle osseuse peut montrer des changements dysplasiques, des pourcentages accrus de blastes et des basophiles, une myélofibrose et des anomalies chromosomiques, en plus du chromosome Ph (évolution clonale). Environ 5 à 10 % des patients se présentent en phase accélérée.

Avant l'ère du traitement à l'imatinib, le risque de développer la phase accélérée ou blastique de la LMC était de 10 % par an au cours des deux premières années après le diagnostic et ensuite 15 à 20 % par année, à moins que des thérapies comme l'IFN- $\alpha$  ou des cellules souches hématopoïétiques allogéniques n'aient été utilisées. Avec l'imatinib, l'incidence annuelle de la progression de la LMC de chronique à la phase accélérée ou blastique a été de 2 % au cours des dix premières années d'observation (fig. 9-3). Avant le traitement par l'imatinib, la médiane de survie des LMC en phase accélérée était de 18 mois ou moins, mais la survie est maintenant passée à 4 ans ou plus.

La phase blastique de la LMC est diagnostiquée lorsque 30 % ou plus de cellules blastiques sont présentes dans la moelle osseuse et/ou le sang ou lorsqu'une maladie blastique extramédullaire est présente. La plupart des patients développent des caractéristiques de la phase accélérée avant de



**Fig. 9-3.** Survie de patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) avec Ph en phase chronique. (Données de M.D. Anderson ; 1884 patients de 1965 à 2008.)

passer à la phase blastique, mais 20 % des patients passent rapidement à la phase blastique sans avertissement. La plupart des patients en phase accélérée ou blastique ont d'autres anomalies chromosomiques (évolution clonale) telles que la duplication du chromosome Ph, une trisomie du chromosome 8 ou le développement d'un isochromosome 17. La phase blastique extramédullaire de la LMC peut se produire dans la rate, les ganglions lymphatiques, la peau, les méninges (en particulier dans la phase blastique lymphoïde), les os et d'autres sites; une transformation extramédullaire est généralement suivie de près par des signes d'implication médullaire. La LMC en phase blastique est associée à une durée médiane de survie très faible de 5 mois. Environ 25 % des patients développent une phase blastique lymphoïde; leur taux de réponse à une chimiothérapie de

type anti-LLA et imatinib est d'environ 60 %, et leur durée médiane de survie est d'environ 1 an.

Les LMC Ph négatives et *BCR-ABL* négatives ont souvent des caractéristiques intermédiaires avec celles de la LMMC en termes de comportement, d'évolution et de réponse au traitement, et ressemblent à des syndromes myélodysplasiques (chapitre 7) plus qu'à une LMC Ph positive. Une prépondérance masculine et un âge avancé sont notés; la splénomégalie est commune (60 à 70 % des cas). La numération leucocytaire est habituellement de l'ordre de 25 000 à 100 000/ $\mu$ l. L'anémie, la thrombopénie et la monocytose sont plus fréquentes que dans la LMC Ph positive, alors que l'éosinophilie et la basophilie sont moins fréquentes. La durée médiane de survie est de 18 à 24 mois; les patients meurent d'une infection, d'hémorragie ou de transformation en leucémie aiguë.

## Traitement

### Choix du traitement de la leucémie myéloïde chronique

Les décisions de traitement dans la LMC sont fondées sur la phase de la maladie, l'âge du patient et la disponibilité d'un donneur de cellules souches. Pour les patients qui se présentent avec une LMC en phase chronique (> 90 % des patients nouvellement diagnostiqués), le mésylate d'imatinib, un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase *BCR-ABL*, est le traitement de première ligne pour la grande majorité des patients. La transplantation allogénique de cellules souches est considérée comme un traitement efficace de deuxième intention dans les LMC en phase chronique après un échec de l'imatinib. Des thérapies alternatives de deuxième ligne sont des inhibiteurs de tyrosine kinase plus puissants, de deuxième génération, dont le dasatinib (double inhibiteur de la kinase *SRC-ABL*) et le nilotinib (inhibiteur sélectif et plus puissant de la kinase *BCR-ABL*). Pour les patients atteints de LMC en phase accélérée ou blastique, il faut envisager une allogreffe de cellules souches comme thérapie définitive immédiate; dans cette situation, l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase comme une mesure provisoire avant la transplantation de cellules souches peut réduire de façon significative le fardeau de la LMC et améliorer les résultats de l'allogreffe de cellules souches.

#### Mésylate d'imatinib

Depuis sa découverte en 1999, le mésylate d'imatinib est devenu le traitement standard de la LMC. L'imatinib est un dérivé de la 2-phénylaminopyrimidine qui se lie au triphosphate d'adénosine (ATP) canonique situé dans la rainure entre les lobes N et C du domaine kinase d'*ABL*, bloquant ainsi la phosphorylation des résidus tyrosine du substrat protéique. Le blocage de la liaison de l'ATP inactive la kinase *ABL*, car elle ne peut pas transférer le phosphate à son substrat. En inhibant la phosphorylation, l'imatinib empêche l'activation des voies de transduction du signal qui induisent les processus de transformation qui causent la LMC (fig. 9-4). L'imatinib inhibe plusieurs tyrosine kinases, dont  $p210^{BCR-ABL}$ ,  $p190^{BCR-ABL}$ , *v-ABL*, *c-ABL*, *c-kit* et le récepteur du PDGF.

Dans un essai randomisé sur 1106 patients atteints de LMC, l'imatinib, 400 mg/jour par voie orale, a fourni des taux significativement plus élevés de réponse cytogénétique majeure

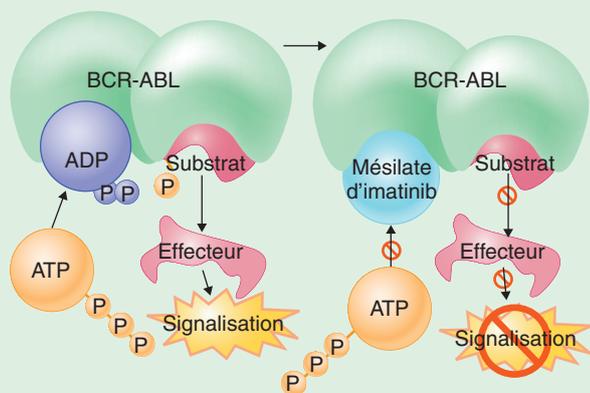
(87 % contre 35 %) et de réponse cytogénétique complète (76 % contre 14 %), ainsi qu'une baisse des taux de progression (8 % contre 26 %) et de transformation (3 % contre 9 %) après 12 mois de traitement, par rapport à une thérapie standard antérieure sans transplantation (une combinaison d'*IFN- $\alpha$*  et de cytosine arabinoside)<sup>1,2</sup>. Le suivi à plus long terme a confirmé les résultats exceptionnels du traitement à l'imatinib (tableau 9-1; voir fig. 9-3) : avec un suivi médian de 7 ans, le taux de réponse cytogénétique complète (survenant au moins une fois durant le traitement) est de 87 %; le taux estimé de réponse cytogénétique complète durable pendant 5 ans est de 65 à 70 %; le taux annuel de progression vers une phase accélérée ou blastique est ramené à 1 à 2 %, et l'on estime qu'un taux de survie de 7 ans est supérieur à 86 % (94 % si les décès non liés à la LMC sont écartés)<sup>3</sup>. L'association imatinib plus péginterféron alfa-2a est un peu plus favorable que l'imatinib seul dans l'induction d'une réponse moléculaire persistante durant 12 mois<sup>4</sup>, mais son rôle précis dans le traitement de routine reste à déterminer.

La plupart des médecins experts en LMC considèrent dorénavant l'imatinib comme traitement de première ligne pour tous

**Tableau 9-1 Premiers résultats du traitement de la leucémie myéloïde chronique par le mésylate d'imatinib**

Phase	Réponse cytogénétique (%)		Survie estimée
	Complète (Ph 0 %)	Importante (Ph < 35 %)	
Blastique	7	10–20	10–15 % à 4 ans
Accélérée	20–40	40–60	40–50 % à 4 ans
Chronique, après échec de l' <i>IFN-<math>\alpha</math></i>	55–63	60–80	80–85 % à 4 ans
Chronique, nouvellement diagnostiquée	65–85	80–90	86–94 % à 7–8 ans

*IFN- $\alpha$*  = interféron- $\alpha$ ; Ph = chromosome de Philadelphie.



**Fig. 9-4. Mécanisme d'action de l'imatinib.** En occupant la poche de liaison à l'ATP du domaine kinasique d'ABL, l'imatinib empêche la phosphorylation du substrat et l'activation des signaux en aval, inhibant ainsi les effets leucémogènes de BCR-ABL sur les cellules de la leucémie myéloïde chronique. ADP = adénosine diphosphate; ATP = adénosine triphosphate, P = groupement phosphate.

les patients chez qui l'on vient de diagnostiquer une LMC Ph positive en phase chronique, indépendamment de l'âge et de la disponibilité de donneurs. Les seules exceptions sont les rares patients dont la LMC est associée à p190<sup>BCR-ABL</sup> et dont le pronostic serait plus mauvais sous imatinib.

L'imatinib a un taux de 5 %, ou moins, d'effets secondaires graves, qui comprennent des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des éruptions cutanées, des crampes musculaires, des douleurs osseuses, de l'œdème périorbitaire ou des jambes, un gain de poids et, plus rarement, des dysfonctionnements hépatiques, rénaux ou cardiorespiratoires; la plupart d'entre eux répondent à une réduction de la dose ou à une interruption de traitement. Une myélosuppression liée au médicament survient chez 10 à 20 % des patients atteints de LMC; elle peut être corrigée par des interruptions brèves du traitement, des modifications de dose, ou les deux, ou par l'administration de facteurs de croissance : érythropoïétine en cas d'anémie G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) en cas de neutropénie. Comme une altération du métabolisme osseux peut entraîner une hypophosphatémie, il faut surveiller le taux de phosphate sérique. Des anomalies chromosomiques peuvent apparaître dans les cellules diploïdes Ph négatives chez 5 à 10 % des patients répondeurs, probablement en raison de démasquage d'une cellule souche fragile propice au développement de la LMC ou à une instabilité chromosomique; ces changements disparaissent spontanément dans 70 % des cas et évoluent rarement vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie myéloïde aiguë, probablement dans le cadre de l'évolution naturelle de la LMC.

#### Allogreffe de cellules souches

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, une thérapie à visée curative pour des patients atteints de LMC et sélectionnés, est la plus efficace lorsqu'elle est pratiquée au cours de la phase chronique; elle assure alors un taux de survie de 20 ans dans 40 à 50 % des cas. La mortalité liée à la transplantation varie de 5 à 50 %, en fonction de l'âge du patient, du caractère apparenté ou non du donneur, du degré de compatibilité et d'autres facteurs moins importants,

tels que la positivité pour le cytomégalovirus, les soins avant et après la transplantation et l'expertise institutionnelle. Les taux de survie sans maladie liée à la transplantation allogénique de cellules souches sont de 40 à 80 % en phase chronique, 15 à 40 % en phase accélérée et 5 à 20 % en phase blastique. En cas de LMC en phase chronique, les patients de moins de 30 à 40 ans ont un taux de survie sans récurrence de 60 à 80 %, contre seulement 30 à 40 % pour les patients âgés de plus de 50 ans. Une limitation importante de la transplantation allogénique de cellules souches est la disponibilité de donneurs apparentés. Des donneurs non apparentés compatibles sur le plan HLA (*human leukocyte antigen*) peuvent être trouvés pour 50 % des patients; le délai médian entre le début de la recherche de donneurs et la transplantation est de 3 à 6 mois.

Des soins préparatoires non myéloablatifs ont élargi les indications de la greffe allogénique de cellules souches pour les patients âgés et ont réduit la mortalité et les complications liées à la transplantation. Les premiers résultats montrent des degrés acceptables de prise de greffe, moins de mortalité et de dommages aux organes, mais une maladie résiduelle plus persistante, et des degrés similaires de réaction du greffon contre l'hôte. Les patients dont la LMC récidive après la transplantation allogénique de cellules souches peuvent répondre à des perfusions de lymphocytes du donneur, à l'imatinib ou aux inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (dasatinib, nilotinib), à l'IFN- $\alpha$  ou à une seconde greffe allogénique.

L'avantage de la transplantation allogénique de cellules souches est le fait qu'elle a fait ses preuves, avec un taux de guérison à 20 ans estimé à 40 %. Cependant, elle est associée à un taux de mortalité à 1 an de 5 à 40 % ainsi qu'à des morbidités telles que cataracte, stérilité, cancers secondaires (5 à 10 %), complications immunitaires et réactions chroniques du greffon contre l'hôte. Retarder une transplantation allogénique de cellules souches au-delà de 1 à 3 ans après le diagnostic peut fournir de moins bons résultats et permettre une éventuelle transformation blastique soudaine, qui peut ne pas être récupérable. Le résultat de la transplantation allogénique de cellules souches peut encore être meilleur après traitement à l'imatinib.

#### Traitement de la LMC après un échec de l'imatinib

L'échec de l'imatinib est strictement défini comme (1) l'absence de toute réponse cytogénétique après 6 mois de traitement par imatinib, (2) pas de réponse cytogénétique majeure (Ph  $\leq$  35 %) après 12 mois, (3) aucune réponse cytogénétique complète (0 % Ph) au-delà de la première année de traitement (généralement moins de 18 mois ou plus) ou (4) rechute hématologique ou cytogénétique ou transformation de la LMC à tout moment. Pour les patients atteints de LMC en phase chronique sous imatinib, on ne doit envisager une transplantation allogénique de cellules souches que si la thérapie à l'imatinib échoue. Alternativement, si l'on constate une résistance à l'imatinib, il peut être utile de recourir à un inhibiteur de tyrosine kinase plus puissant. Il s'agit notamment du nilotinib (AMN107), qui est 20 à 50 fois plus puissant que l'imatinib, et du dasatinib (BMS-354825), qui est 300 fois plus puissant que l'imatinib. Les deux agents sont maintenant approuvés pour le traitement de la LMC après échec de l'imatinib (dasatinib pour toutes les phases de LMC; nilotinib pour les phases chronique et accélérée). Le dasatinib et le nilotinib ont donné des taux de réponse hématologique complète de 70 à 80 % et des taux de réponse cytogénétique complète de 40 à 50 % en

phase chronique, avec une estimation des taux de survie à 2 ans de 90 % (avant leur disponibilité, la mortalité annuelle atteignait 10 à 20 % après échec de l'imatinib). Après échec de l'imatinib, ils ont également montré des résultats encourageants en phase accélérée ou blastique<sup>5,6</sup>. Une question importante est de savoir si ces inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération peuvent être utilisés comme traitement plus définitif, et si l'on peut retarder la transplantation de cellules souches allogéniques jusqu'à l'échec du traitement médicamenteux. Cela dépend de l'âge du patient (les patients de 70 ans ou plus peuvent décider de ne pas courir les risques d'une transplantation de cellules souches allogéniques, même si elle peut être curative), de la disponibilité d'un donneur idéal (apparenté ou non; compatible ou non), de la réponse initiale aux inhibiteurs de tyrosine kinase (une réponse cytogénétique majeure dans les 12 mois prédit un contrôle favorable à long terme de la maladie) et de la présence de mutations et leur type particulier; par exemple, en cas de mutation *T315I*, les patients sont résistants à tous les inhibiteurs de tyrosine kinase actuellement approuvés; d'autres mutations sont responsables, pour un agent particulier, d'une  $Cl_{50}$  élevée (c'est-à-dire la concentration du médicament qui supprime, in vitro, 50 % de la croissance clonale); dans ce cas, le contrôle à long terme de la maladie est improbable.

### Traitement des phases accélérée et blastique de la leucémie myéloïde chronique

Pour les patients en phase accélérée ou blastique de LMC, on peut commencer par les traiter par imatinib afin de réduire le fardeau de la LMC, mais il faut d'emblée programmer une transplantation de cellules souches allogéniques. Les taux de réponse à une chimiothérapie combinée sont de 20 % en phase blastique non lymphoïde et 60 % en phase blastique lymphoïde. Le temps de survie médian est respectivement de 3 à 6 mois et de 9 à 12 mois. L'ajout de l'imatinib à la chimiothérapie a permis d'améliorer les taux de réponse et de prolonger le temps de survie médian des patients en phase blastique de 3 à 5 mois jusqu'à 6 à 12 mois.

À l'heure actuelle, une allogreffe de cellules souches est le seul traitement curatif des phases accélérée ou blastique de la LMC : les taux de guérison globaux sont respectivement de l'ordre de 15 à 40 % et de 5 à 20 %, et les patients avec une évolution clonale cytogénétique comme seul critère de phase accélérée ont un taux de survie à long terme sans événement d'environ 60 %. Sinon, avec l'imatinib, on obtient des réponses hématologiques chez 80 % des patients et un taux de survie à 4 ans de 40 à 55 % en phase accélérée, mais seulement un taux de réponse de 40 % et une survie médiane de 7 mois en phase blastique. Pour améliorer leur pronostic, les patients en phase accélérée ou blastique doivent être encouragés à participer à des essais cliniques. Une combinaison de l'imatinib avec la chimiothérapie peut améliorer les résultats dans la transformation de la LMC ; il en est de même pour les nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase.

### Considérations thérapeutiques spéciales

Les patients avec une hyperleucocytose et des manifestations de leucostase peuvent bénéficier d'une cytophèresse initiale. Une thrombocytose sévère non contrôlée par des mesures anti-LMC peut répondre à l'anagrélide, au thiotépa, à l'IFN- $\alpha$ , la 6-mercaptopurine, la 6-thioguanine et à une aphèresse plaquettaire. Une LMC pendant la grossesse peut être contrôlée

par aphèresse au cours du premier trimestre, puis par de l'hydroxyurée jusqu'à l'accouchement. On a rapporté, mais de manière anecdotique, que l'IFN- $\alpha$  pendant la grossesse n'était pas nocif. Quant à l'utilisation de l'imatinib pendant la grossesse, l'expérience est insuffisante pour que l'on puisse se prononcer. La splénectomie peut être utile comme mesure palliative chez les patients présentant une splénomégalie massive douloureuse, de l'hypersplénisme ou une thrombopénie.

### Suivi

#### Suivre la réponse à la thérapie en cas de LMC

Avec la thérapie améliorée, les incidences de réponse cytogénétique complète et de maladie résiduelle minimale ont augmenté. Cela a nécessité le développement de nouvelles techniques pour mesurer ces réponses avec plus de précision (plutôt que de se fonder seulement sur 20 métaphases par analyse cytogénétique), des procédés moins fastidieux et moins douloureux (analyses pratiquées sur du sang plutôt que sur la moelle) et des techniques permettant une analyse à l'échelle moléculaire et de descendre ainsi sous le seuil de détection des examens cytogénétiques de routine. La technique FISH (*fluorescence in situ hybridization*) avec des sondes améliorées peuvent analyser 200 cellules en interphase provenant du sang, le taux de faux positifs étant inférieur à 2 à 3 %. Par la PCR (*polymerase chain reaction*) quantitative, on peut calculer le rapport entre l'ARN messager anormal, BCR-ABL, et le normal, par exemple celui de l'ABL. Un rapport BCR-ABL/ABL de 0,1 % (norme internationale) ou moins, ce qui correspond à une réduction d'au moins 3 log de la quantité de transcrits BCR-ABL, signifie que, sous traitement par imatinib, le risque de rechute de la LMC est très faible. On parle alors de *réponse moléculaire majeure*. Si l'analyse par PCR quantitative est devenue négative (BCR-ABL indétectable, c'est-à-dire généralement  $<10^{-5}$  à  $10^{-6}$ ) et dans la mesure où l'analyse est faite dans le même laboratoire (les résultats peuvent en effet varier d'un laboratoire à l'autre), ce résultat pourrait être appelé *réponse moléculaire complète*.

Dans le suivi de la réponse aux thérapies fondées sur l'imatinib, les patients doivent subir une analyse de moelle osseuse avant le traitement (pour déterminer le pourcentage de blastes, de basophiles et l'évolution clonale), à 6 et à 12 mois (pour évaluer la réponse cytogénétique et confirmer la réponse cytogénétique complète), et une fois tous les 1 à 3 ans chez ceux qui ont eu des réponses cytogénétiques complètes stables et durables (pour rechercher des anomalies chromosomiques dans les cellules Ph positives ou négatives). Les patients avec des réponses cytogénétiques complètes, durables et confirmées, peuvent continuer à être suivis tous les 6 mois par analyse de type FISH ou par PCR quantitative (ou plus souvent, comme tous les 3 mois, en cas de d'une augmentation significative et cohérente des taux mesurés par PCR quantitative). La fréquence des contrôles dépend du plan de traitement. Par ailleurs, ils sont plus fréquents chez les patients plus jeunes, et moins chez les patients très âgés. La «résistance» à l'imatinib peut être définie comme une présence à 100 % du chromosome Ph persistant après 6 mois de traitement, une positivité de plus de 35 % après 12 mois de traitement, ou une rechute cytogénétique ou hématologique. Une PCR quantitative positive chez un patient avec une réponse cytogénétique complète n'indique pas, à l'heure actuelle, une résistance à l'imatinib ou la nécessité de changer de traitement.

Le taux de résistance à l'imatinib dans les LMC en phase chronique est inférieur à 4 % par an; pour ceux qui obtiennent une réponse cytogénétique complète, le taux de résistance au-delà de 3 ans de traitement par l'imatinib est de 1 % ou moins, ce qui suggère la stabilité durable d'une réponse cytogénétique complète à l'imatinib et la prévisibilité de l'évolution d'une LMC une fois qu'une telle réponse est obtenue. Plusieurs mécanismes de résistance ont été identifiés; les plus fréquents sont des mutations dans le domaine kinase de BCR-ABL. Plus de 50 mutations différentes ont été rapportées et peuvent impliquer n'importe quel domaine important dans la structure de BCR-ABL, y compris la boucle P (la zone où se lie l'ATP), la boucle d'activation et le domaine catalytique, ainsi que les acides aminés, à hauteur desquels l'imatinib entre en contact avec BCR-ABL. Les différentes mutations ont une variabilité considérable par rapport à la résistance à l'imatinib. L'effet de certaines

mutations est surmonté par des concentrations légèrement supérieures de l'imatinib à celles nécessaires pour inhiber ceux de la forme de type sauvage; d'autres mutations enlèvent toute efficacité à l'imatinib. L'analyse mutationnelle est utile chez les patients qui résistent à l'imatinib en vue de l'identification de ceux qui ont la mutation *T315I*, qui ne répondent pas à l'imatinib ou aux inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (dasatinib, nilotinib, bosutinib) et chez qui une transplantation immédiate de cellules souches allogéniques ou une thérapie avec un inhibiteur sélectif de *T315I* devrait être programmée. En outre, la connaissance de la sensibilité des différentes mutations, déterminée par la  $CI_{50}$  des agents particuliers, peut guider le choix de l'inhibiteur de tyrosine kinase. Des études mutationnelles peuvent également être utiles chez les patients qui développent une résistance cytogénétique ou hématologique, ou rechutent sous traitement par imatinib.

### ● Directions futures

Deux inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération, le dasatinib et le nilotinib, sont maintenant approuvés pour le traitement de la LMC après échec de l'imatinib. D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase (bosutinib) sont à l'étude, avec des résultats prometteurs. Trois essais randomisés comparant les plus puissants inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération, le nilotinib, le dasatinib et le bosutinib, au traitement standard à l'imatinib sont en cours chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée. Les données préliminaires suggèrent qu'ils peuvent améliorer de manière significative la cytogénétique complète, amplifier les taux de réponse moléculaire majeure, et réduire le taux de transformation en phase accélérée ou blastique<sup>5,6</sup>. Tout aussi importants sont les inhibiteurs de tyrosine kinase de « troisième génération » comme l'AP24534, qui sont également actifs contre la LMC avec la mutation *T315I*. D'autres agents actifs anti-LMC sont en cours de développement : l'omacétaxine (précédemment connue sous le nom d'homo-harringtonine), la décitabine (un agent hypométhylant) et des préparations d'interféron pégylé. Certaines formes d'immunothérapie, dont les vaccins, peuvent améliorer l'éradication de la maladie résiduelle minimale; elles pourraient aussi éliminer la nécessité d'un traitement à durée indéterminée par l'imatinib. Une meilleure compréhension de la physiopathologie et des événements en aval de BCR-ABL devrait contribuer au développement de nouveaux moyens de prévention de ces événements. Ces stratégies peuvent inclure des inhibiteurs de voies impliquant Raf, la farnésylation protéique, le complexe mTOR, le système JAK/STAT, les protéasomes, MEK/MAPK, PI3K/AKT, ou autres.

### ● Pronostic

La thérapie à l'imatinib a révolutionné le traitement de la LMC. Dans cette indication, l'imatinib assure un taux de survie estimé de 7 ans à 86 % des patients (94 % si les décès non liés à la LMC sont écartés). La prolongation des suivis a montré que la durée médiane de survie pouvait excéder 25 ans. Pendant les sept premières années de suivi, la mortalité annuelle est d'environ 2 %. De nombreux facteurs

de mauvais pronostic bien établis (par exemple l'âge, une splénomégalie, la présence de fibrose médullaire, la suppression du dérivé 9q) ont perdu beaucoup de leur importance depuis l'avènement du traitement par imatinib. Avec la transplantation de cellules souches allogéniques, des guérisons peuvent être attendues chez 40 à 80 % des patients atteints de LMC en phase chronique, 15 à 40 % de ceux qui sont en phase accélérée, et 5 à 20 % de ceux qui sont en phase blastique.

## Leucémie myélomonocytaire chronique

### ● Définition et épidémiologie

Bien que ressemblant superficiellement à la LMC par la symptomatologie et la morphologie, la LMMC doit être considérée comme une entité distincte en raison d'aspects cliniques, thérapeutiques et pronostiques particuliers. La LMMC est une entité hybride se manifestant comme une prolifération de la lignée monocyttaire myéloïde et une dysplasie des lignées érythroïde et mégacaryocytaire. Les patients atteints de LMMC sont plus âgés (âge médian 65 à 70 ans) que la plupart des patients atteints de LMC.

### ● Physiopathologie

Chez les patients atteints de LMMC, la cytogénétique est normale, ou révèle un chromosome 8 supplémentaire ou diverses anomalies autres que le chromosome Ph. Les patients atteints de LMMC ont des mutations de *RAS* dans 40 à 60 % des cas.

### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Souvent, les premiers symptômes sont la fatigue et des saignements liés respectivement à de l'anémie et à une thrombopénie. D'autres signes typiques sont une splénomégalie avec leucocytose et monocytose. L'infiltration d'organes, comme les ganglions lymphatiques, la peau ou le foie, est moins fréquente. Une basophilie et une thrombocytose sont d'éventuelles manifestations tardives.

## Traitement et pronostic

Une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, qui est le seul traitement curatif, doit être envisagée comme thérapie de première ligne. D'autres traitements comprennent : l'hydroxyurée pour contrôler la leucocytose; l'érythropoïétine pour corriger l'anémie; l'azacitidine ou la décitabine (tous deux approuvées par la Food and Drug Administration [FDA] pour le traitement de la LMMC), le topotécan et la cytarabine ou d'autres schémas thérapeutiques anti-LMA intensifs (chapitre 8) contre la transformation de la LMMC; une splénectomie en cas de splénomégalie symptomatique et/ou d'hypersplénisme; d'éventuels agents expérimentaux.

Les facteurs de mauvais pronostic sont une anémie (hémoglobine <10 g/dl), une thrombopénie et plus de 5 % de blastes. La survie médiane est de 12 à 18 mois.

## Leucémie à tricholeucocytes

### ● Définition et épidémiologie

La leucémie à tricholeucocytes (LTL) est un cancer des lymphocytes B rare (1 à 2 % des leucémies) et lentement progressif. L'âge médian au moment du diagnostic est de 50 ans, avec une prépondérance masculine dans un rapport 4:1.

### ● Physiopathologie

La cellule d'origine de la LTL est le lymphocyte B, comme le montrent les réarrangements des chaînes lourdes et légères des gènes d'immunoglobulines. Les tricholeucocytes expriment CD19, CD20, CD11c, CD103, FMC7 et CD22, mais pas CD21, CD5, CD10 ou CD23. Les cellules présentent un excès de chaîne légère  $\kappa$  ou  $\lambda$ . Les cellules expriment également CD25 (TAC), le récepteur de haute affinité de l'interleukine-2 (IL-2), et CD103, un antigène propre aux tricholeucocytes. La concentration sérique du récepteur soluble d'IL-2 dépasse de plus de 5 fois la norme chez presque tous les patients atteints de LTL, avec des taux extrêmement élevés constatés dans de nombreux cas. Diverses anomalies cytogénétiques ont été rapportées en cas de LTL, mais aucune ne semble être constamment présente, et toutes ont été décrites dans d'autres hémopathies malignes. Le fonctionnement du système immunitaire est largement affecté en cas de LTL. La monocytopenie est systématique; le nombre de lymphocytes B et T est réduit, le rapport CD4/CD8 (T auxiliaire/T cytotoxique) est souvent inversé, et la réactivité aux tests cutanés pratiqués avec des antigènes de rappel est atténuée, comme l'est également la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. L'immunité humorale est relativement préservée, les taux d'immunoglobulines restant normaux. L'insuffisance médullaire dans la LTL peut être due en partie à des facteurs inhibiteurs (par exemple le facteur de nécrose tumorale) produits par des infiltrats leucémiques; la pancytopenie est souvent plus marquée que l'on ne s'y attendrait sur la seule base de l'infiltration leucémique.

### ● Manifestations cliniques

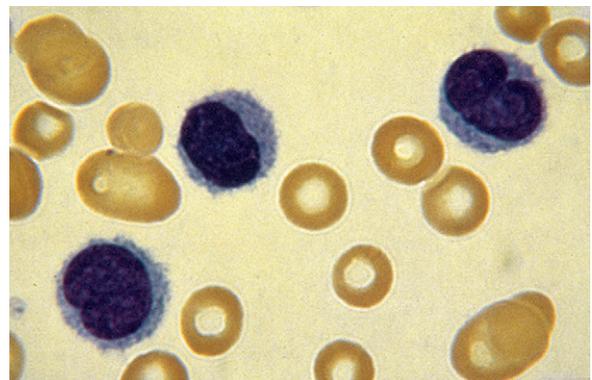
La majorité des patients se présentent avec une pancytopenie et une splénomégalie. Les patients peuvent aussi souffrir de fatigue, de fièvre, de perte de poids et d'une infection secon-

naire à la granulocytopenie ou monocytopenie. Leucocytose et lymphadénopathie sont rares. La plupart des patients (85 %) sont anémiques, tandis que 60 à 75 % sont leucopéniques et thrombopéniques. Les cytopénies sont causées par la défaillance de la moelle osseuse due à l'infiltration leucémique combinée avec l'hypersplénisme. Les patients peuvent être victimes d'infections répétées et, plus rarement, d'une vasculite systémique qui ressemble à une périartérite noueuse. Bien que des infections bactériennes surviennent, comme on pouvait s'y attendre en raison de la neutropénie, les patients atteints de LTL sont prédisposés à la tuberculose, aux infections à mycobactéries atypiques et aux infections fongiques, peut-être en raison de la monocytopenie grave caractéristique de l'affection.

### ● Diagnostic

Un examen attentif du frottis sanguin peut confirmer les données cliniques en montrant quelques cellules typiques reconnaissables à leurs projections cytoplasmiques ressemblant à des poils (fig. 9-5). Ces tricholeucocytes ont 10 à 15 mm de diamètre, un cytoplasme bleu pâle, un noyau avec une structure chromatinienne lâche et un ou deux nucléoles peu visibles. Souvent, l'aspiration de la moelle osseuse ramène trop peu de cellules en raison des dépôts abondants de réticuline, de collagène et de fibrine; une biopsie de moelle osseuse est habituellement nécessaire. L'atteinte médullaire est interstitielle ou répartie en foyers dispersés; dans l'infiltrat, le cytoplasme abondant écarte largement les noyaux des diverses cellules et leur donne l'aspect d'« œuf sur le plat ».

Dans 95 % des cas, la cytochimie révèle, dans les tricholeucocytes, une forte activité de phosphatase acide (isoenzyme 5) qui résiste à l'effet inhibiteur de l'acide tartrique (TRAP). Les autres maladies lymphoprolifératives sont rarement TRAP positives. La microscopie électronique montre clairement les microvillosités et, souvent, des structures lamellaires ribosomiales, qui sont caractéristiques mais non pathognomoniques de LTL. La mise en évidence par coloration de la peroxydase est négative, et l'activité de lysozyme est absente dans les tricholeucocytes, ce qui les différencie des monocytes.



**Fig. 9-5. Leucémie à tricholeucocytes.** Ce frottis sanguin montre des tricholeucocytes avec un cytoplasme gris bleu, de fines excroissances semblables à des poils (tricho-, qui se rapporte aux poils ou qui en a l'apparence) et des noyaux ovales ou légèrement indentés, avec une chromatine lâche et des nucléoles peu visibles. (Remerciements au Dr Andrew Schaffer.)

### Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit distinguer la LTL d'un lymphome (chapitre 10) ou d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC), qui peut se manifester par une splénomégalie prédominante et des lymphadénopathies minimes. Certains patients atteints d'un syndrome myéodysplasique (chapitre 7) ou d'un syndrome myéoprolifératif ont une splénomégalie et une pancytopénie avec seulement quelques cellules atypiques. Splénomégalie et cytopénie peuvent également être observées dans les affections suivantes : un lupus érythémateux disséminé ou une autre maladie auto-immune, une leucémie prolymphocytaire à lymphocytes B ou T (voir plus loin), une splénomégalie par infiltration ou une tuberculose, mais ces diagnostics peuvent généralement être posés sur la base des antécédents, de l'examen physique et de tests sanguins et médullaires appropriés. Une splénomégalie avec cytopénie et une moelle qui résiste à l'aspiration chez un homme d'âge moyen doit faire suspecter fortement une LTL. Dans certains cas difficiles, une splénectomie et une biopsie de ganglion lymphatique sont parfois nécessaires pour que le diagnostic puisse être posé. Certains cas de LTL se manifestent par un nombre de leucocytes excessif, sont TRAP négatifs, ont des nucléoles proéminents et ne sont que parfois positifs pour les anticorps anti-CD25. Les variantes de LTL ne répondent pas aussi bien aux agents habituellement efficaces dans le traitement des LTL.

### Traitement

Une faible proportion (< 5 %) des patients atteints de LTL ne nécessitent pas de traitement. Ces patients ont une cytopénie modérée, ne sont pas dépendants des transfusions, n'ont pas d'antécédents d'infections et l'infiltration médullaire par des tricholeucocytes est modérée.

La 2-chlorodésoxyadénosine (cladribine) est un analogue de l'adénosine et résiste à la désamination par l'adénosine désaminase. Une perfusion intraveineuse continue de 0,1 mg/kg/jour pendant 7 jours produit une rémission complète chez plus de 80 % des patients atteints de LTL. Ce médicament est maintenant recommandé comme traitement de première ligne. Les rémissions sont durables et les patients qui rechutent peuvent souvent bénéficier d'une seconde rémission après une nouvelle cure de cladribine. Le médicament est bien toléré, et ne se complique que rarement d'infection. Malgré une suppression de longue durée des lymphocytes CD4<sup>+</sup>, il ne semble pas y avoir d'augmentation d'infections opportunistes tardives ou de tumeurs malignes secondaires.

La désoxycoformycine (pentostatine; 4 mg/m<sup>2</sup> par semaine ou toutes les 2 semaines pour une durée maximale de 6 mois), un inhibiteur de l'adénosine désaminase, produit une rémission complète chez 70 à 80 % des patients. La réponse au traitement est rapide, et le médicament est actif chez les patients précédemment traités par l'IFN. Les effets secondaires peuvent être : nausées et vomissements, infection, insuffisance rénale ou hépatique, conjonctivite et photosensibilité, mais ils sont bénins dans la plupart des cas.

L'interféron leucocytaire humain (HuIFN), ou r-IFN- $\alpha$ , améliore rapidement le nombre de granulocytes, de plaquettes et le taux d'hémoglobine (en 1 à 3 mois), réduit la taille de la rate,

et diminue l'infiltration de la moelle. Le nombre de cellules sanguines revient à la normale dans 80 % des cas, mais une rémission complète est rare. En outre, après l'arrêt du traitement, la rechute survient en 1 à 2 ans.

Le rituximab, anticorps monoclonal dirigé contre CD20, peut également produire des réponses favorables; 8 perfusions hebdomadaires semblent être plus efficaces que 4.

Deux immunotoxines peuvent s'avérer efficaces chez les patients réfractaires. LMB2 est un anticorps anti-TAC dont la partie Fc est liée à une exotoxine de *Pseudomonas*. BL22 contient également une exotoxine de *Pseudomonas* attachée cette fois à un anticorps dirigé contre CD22. La splénectomie est principalement recommandée pour les patients atteints d'infarctus spléniques ou d'une splénomégalie massive.

### ● Pronostic

Pour les patients traités par la cladribine ou la pentostatine, une survie à 10 ans est attendue chez plus de 85 à 90 % d'entre eux.

## Leucémie lymphoïde chronique

### ● Définition

La LLC est une tumeur caractérisée par une accumulation de lymphocytes B monoclonaux. Les cellules s'accumulent dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le foie, la rate et parfois d'autres organes.

### ● Épidémiologie

La LLC est la leucémie la plus courante (un tiers de tous les cas) dans le monde occidental et est deux fois plus fréquente que la LMC. La maladie est rare chez les moins de 30 ans, la plupart des patients atteints de LLC ayant plus de 60 ans. L'incidence augmente exponentiellement avec le temps; à 80 ans, l'incidence est de 20 cas pour 100 000 personnes par an. Les hommes sont deux fois plus souvent atteints que les femmes. L'incidence de la LLC chez les Asiatiques au Japon et en Chine n'est que de 10 % de celle des États-Unis et d'autres pays occidentaux. Une incidence intermédiaire est observée chez les personnes d'origine hispanique.

La cause de la leucémie lymphoïde chronique est inconnue. Les rayons ionisants et les virus ne semblent pas responsables de la LLC, bien que l'hépatite C ait été récemment associée à un lymphome splénique à lymphocytes villeux (autre affection indolente à lymphocytes B). Une concentration familiale de la LLC est plus fréquente que pour les autres leucémies; des parents au premier degré de patients ont un risque deux à quatre fois plus élevé de développer une LLC à un âge plus jeune par rapport à la population générale (anticipation). Les agriculteurs ont une incidence plus élevée de LLC que les membres d'autres professions, ce qui soulève la possibilité d'un rôle étiologique des herbicides ou des pesticides. L'agent Orange, l'agent défoliant utilisé au Vietnam, a été associé au développement de la LLC.

### ● Physiopathologie

Les cellules leucémiques dans la LLC sont homogènes et ont l'apparence de lymphocytes matures normaux. Cependant,

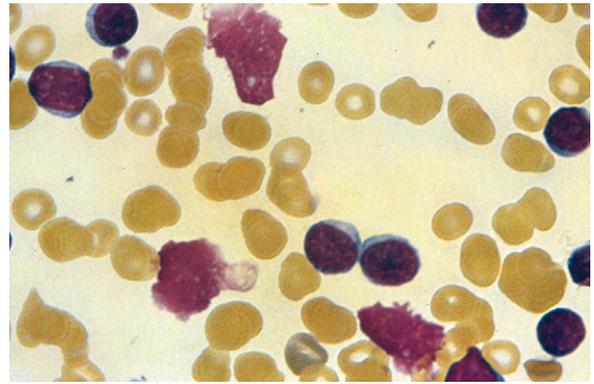
une clonalité peut être documentée par la présence de réarrangements de gènes d'immunoglobulines et la prédominance de chaînes légères  $\kappa$  ou  $\lambda$  à la surface cellulaire. Les cellules expriment à leur surface, en faible densité, des immunoglobulines monoclonales (SmIg, habituellement des immunoglobulines [Ig] M  $\pm$  IgD) et des antigènes communs à tous les lymphocytes B, CD19, CD20, CD23, CD24 dans presque tous les cas, ainsi que CD21 (le récepteur du virus d'Epstein-Barr et du composant C3d du complément) dans plus de 75 % des cas. Presque toutes les cellules présentent des HLA de classe II et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG et forment spontanément des rosettes avec les érythrocytes de souris. En plus des antigènes de lymphocytes B, les cellules leucémiques expriment CD5 (Leu 1, T1 et T101), un antigène commun aux lymphocytes T. Les autres antigènes des lymphocytes T sont absents. L'antigène CD25 (TAC, un composant du récepteur de l'IL-2) est positif dans 25 % des cas. Le nombre des lymphocytes T est augmenté au moment du diagnostic, et le rapport CD4/CD8 est souvent inversé, en raison d'une augmentation relativement plus importante des cellules CD8<sup>+</sup>. Le rapport CD4/CD8 diminue avec l'évolution de la maladie et après le traitement. Les lymphocytes T réagissent plus faiblement aux mitogènes et les réactions d'hypersensibilité retardée aux antigènes de rappel sont atténuées. Cependant, ces fonctions des lymphocytes T peuvent être altérées par des facteurs produits par les cellules leucémiques; en effet, les lymphocytes T purifiés réagissent normalement aux mitogènes.

### ● Génétique

Les analyses cytogénétiques classiques décèlent des anomalies dans 40 à 50 % des cas de LLC, mais les cellules leucémiques ont une activité mitotique faible. Par la technique FISH, la probabilité de détection des anomalies augmente à 80 %. Une délétion 13q est l'anomalie la plus fréquente; d'autres anomalies comprennent la délétion 11q (15 à 20 %), la trisomie 12 (15 à 20 %) et la délétion 17p (5 à 10 %). La fréquence de la délétion 17p augmente avec l'évolution de la maladie, réapparaît après le traitement, et est de très mauvais pronostic. La délétion 11q est également associée à un moins bon pronostic, tandis que la délétion 13q, si elle est la seule anomalie, est de pronostic favorable.

### ● Manifestations cliniques

La plupart des patients atteints de LLC sont asymptomatiques, et la maladie est diagnostiquée lorsque la lymphocytose absolue est remarquée lors d'un examen sanguin (fig. 9-6) pour d'autres maladies ou lors d'un contrôle de routine. Les symptômes tels que fatigue, léthargie, perte d'appétit, amaigrissement et moindre tolérance à l'effort ne sont pas spécifiques. De nombreux patients ont des ganglions lymphatiques palpables. Les symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids) sont rarement présents au début, et leur apparition dans les stades avancés de la maladie suggère une transformation en lymphome à grandes cellules. Les infections les plus courantes sont sinusiennes. Avec l'évolution de la maladie, une neutropénie, une diminution des lymphocytes T et une hypogammaglobulinémie prédisposent aux infections par des bactéries à Gram négatif, des champignons et des virus, comme le zona et herpès simplex.



**Fig. 9-6. Leucémie lymphoïde chronique.** Ce frottis sanguin montre que les leucocytes prédominants sont des lymphocytes « normaux », apparemment matures, avec parfois des cellules étalées. (Remerciements au Dr Andrew Schafer.)

Les principaux signes physiques sont liés à l'infiltration du système réticulo-endothélial. Chez deux tiers des patients, au moment du diagnostic, on palpe des ganglions lymphatiques discrets, caoutchouteux et mobiles. Plus tard, les ganglions lymphatiques grandissent et peuvent devenir adhérents. Une hépatomégalie ou une splénomégalie est peut fréquente au moment du diagnostic, dans environ 10 % et 40 % des cas respectivement, mais cette fréquence augmente avec l'évolution de la maladie. La défaillance d'un organe par infiltration par la LLC est rare. L'infiltration du système nerveux central est rare; des troubles du système nerveux central sont plus susceptibles d'être causés par des infections opportunistes comme une cryptococcose ou une listériose.

### ● Diagnostic

La LLC se caractérise par un nombre absolu de lymphocytes qui va généralement de 5000 à 600 000/ $\mu$ l dans le sang périphérique. Même quand ce nombre est très important, les symptômes d'hyperviscosité sont rares, probablement en raison de la petite taille et de la souplesse des cellules. Au moment du diagnostic, 15 à 20 % des patients sont anémiques (hémoglobine < 11 g/dl) et 10 % sont thrombopéniques (< 100 000 plaquettes/ $\mu$ l). Toutefois, le remplacement de la moelle osseuse et l'hypersplénisme, qui surviennent avec la progression de la maladie, augmentent la fréquence de l'anémie et de la thrombopénie. L'anémie est généralement normochrome et normocytaire et la proportion de réticulocytes est normale, sauf si le patient est atteint d'anémie hémolytique auto-immune, qui est habituellement causée par la production d'anticorps IgG réagissant à chaud. Le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune, qui complique 10 % des cas, est confirmé par un test de Coombs direct positif (80 à 90 % des cas), une réticulocytose, une concentration d'haptoglobine sérique basse et un taux élevé de bilirubine sérique non conjuguée. Chez ces patients, l'hyperplasie érythroïde en réaction à l'hémolyse peut être masquée par une forte infiltration lymphocytaire de la moelle. Une hémolyse par agglutinines froides est rare dans la LLC. Une thrombopénie auto-immune (purpura thrombopénique immunitaire) peut être diagnostiquée chez 10 à 15 % des cas. Les anticorps causant la destruction des

globules rouges et des plaquettes ne sont pas produits par les cellules leucémiques, et les mécanismes responsables des maladies auto-immunes associées ne sont pas connus. Une aplasie restreinte aux globules rouges est une cause supplémentaire, sous-estimée, d'anémie dans la LLC.

Au microscope optique ou électronique, les lymphocytes de la LLC sont indiscernables des petits lymphocytes B normaux (voir fig. 9-6). La ponction médullaire montre une proportion de lymphocytes supérieure à 30 % ; elle peut aller jusqu'à 100 %. Une biopsie de la moelle osseuse peut montrer l'un des quatre types d'infiltration lymphocytaire suivants : nodulaire (15 %), interstitiel (30 %), mixte (nodulaire et interstitiel) (30 %) et diffus (35 %). À un stade précoce, la plupart des cas montrent l'un des trois premiers types d'infiltration ; le type diffus est commun à un stade avancé de la maladie et devient plus important avec l'évolution de la maladie. Quel que soit le stade de la maladie, l'aspect diffus est de mauvais pronostic.

### Diagnostic différentiel

De nombreuses maladies peuvent causer une lymphocytose, notamment la coqueluche, le cytomégalovirus, la mononucléose due au virus d'Epstein-Barr, la tuberculose, la toxoplasmose, des maladies inflammatoires chroniques et des syndromes auto-immuns. Ces maladies sont rarement confondues avec les LLC à lymphocytes B, en grande partie parce que la lymphocytose dans ces affections est généralement inférieure à 15 000/μl et n'est pas soutenue. Si le doute persiste, les études immunophénotypiques ou moléculaires peuvent distinguer la lymphocytose monoclonale de la LLC

de la prolifération polyclonale des lymphocytes T ou B des autres maladies.

Chez les personnes de 62 à 80 ans, des lymphocytes B monoclonaux ayant le phénotype de LLC sont retrouvés chez environ 5 % des individus dont l'hémogramme est normal. Chez les patients avec plus de 4000 lymphocytes/μl, environ 45 % ont une LLC, environ 40 % ont une lymphocytose réactive et environ 15 % ont des lymphocytes B monoclonaux ayant un phénotype de LLC associé à une augmentation de 1,1 % par année du risque de développement de LLC. Lorsque finalement l'on diagnostique une LLC, des clones de lymphocytes B étaient déjà présents dans le sang chez 98 % des patients, parfois de nombreuses années avant le diagnostic.

### Autres leucémies lymphocytaires chroniques

Le diagnostic différentiel le plus difficile est la distinction de la LLC d'autres troubles lymphoprolifératifs comme la leucémie polylmphocytaire (LPL), le lymphome splénique à lymphocytes villeux, la LTL, la phase leucémique du lymphome à cellules du manteau et la maladie de Waldenström. Bien que des signes cliniques soient plus fréquents dans certaines de ces affections (par exemple une splénomégalie marquée avec peu ou pas d'adénopathie en cas de LPL, de lymphome splénique et de LTL versus des adénopathies importantes avec ou sans splénomégalie dans la LLC), aucune de ces caractéristiques cliniques n'est spécifique. Le diagnostic différentiel dépend donc largement de l'histopathologie et, plus précisément, des immunophénotypes (tableau 9-2).

Tableau 9-2 Diagnostic différentiel des syndromes lymphoprolifératifs indolents

Maladie	Adénopathie (%)	Splénomégalie (%)	Lymphocyte d'origine (B/T)	Marqueurs positifs*			
				Smlg	CD5	CD19, CD20 (%)	Autre
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	75	50	B (20:1)	Rares	> 90 %	≥ 90	Récepteurs des globules rouges de souris
Leucémie polylmphocytaire (LPL)	33	95	B (4:1)	Denses	Lymphocytes T de la LPL	75	FMC-7
Leucémie à tricholeucocytes	< 10	80	B (T rare)	Denses	–	> 90	CD25, CD11C, CD103
Lymphome (phase leucémique)	90	90	B (T rare)	Denses	Certains	> 90	CD10
Lymphome splénique à lymphocytes villeux	10	80	B	Denses	20 %	> 90	FMC-7, CD22
Macroglobulinémie de Waldenström	33	33	Tous B	Rares	Certains	Beaucoup	CD38, PCA-1
Lymphocytose à grandes cellules granuleuses	10	10	Tous T	Absentes	–	–	CD2, CD3, CD8

\* CD2 = commun à tous les lymphocytes T ; CD3 = commun à tous les lymphocytes T matures ; CD5 = communs à tous les lymphocytes T, lymphocytes B de LLC ; CD8 = lymphocytes T (suppresseurs, cytotoxiques) ; CD10 = lymphocytes B précoces ; CD11C = tricholeucocytes, lymphocytes T activés, cellules NK ; CD19 = commun à tous les lymphocytes B précoces ; CD20 = commun à tous les lymphocytes B ; CD25 = récepteur de forte affinité de l'interleukine-2 ; CD38 = lymphocytes B activés, thymocytes, plasmocytes ; FMC-7 = LPL, leucémie à tricholeucocytes ; PCA-1 = plasmocytes ; Smlg = immunoglobulines monoclonales de surface.

### Leucémie prolymphocytaire

La LPL est une maladie rare (incidence < 5 % de celle de la LLC). Une splénomégalie massive, une adénopathie minimale et un nombre nettement plus élevé de globules blancs (souvent > 100 000/ $\mu$ l), avec 10 à 90 % de prolymphocytes, la distinguent d'une LLC typique à lymphocytes B. Les prolymphocytes sont de grandes cellules qui ont un nucléole nettement visible et qui expriment FMC-7. Le rapport entre hommes et femmes est de 4:1, et l'âge médian au moment du diagnostic est de 70 ans. La survie est plus courte que dans la LLC (médiane de 3 ans), et la réponse aux traitements habituellement appliqués dans la LLC est médiocre. Une paraprotéine sérique, généralement IgG ou IgA, est présente dans un tiers des cas. L'immunoglobuline à la surface des cellules est parfois IgG ou IgA, mais pas IgM  $\pm$  IgD comme dans la LLC. Plusieurs anomalies chromosomiques ont été signalées dans la LPL, notamment t(11;14)(q13;q32). Les délétions de 11q3, de 23 et de 17p sont plus fréquentes dans les LPL à lymphocytes B que dans les LLC. Des anomalies dans l'oncogène *TP53* se retrouvent dans 75 % des cas des LPL à lymphocytes B. Un cinquième des cas de LPL expriment un phénotype de cellules T.

### Lymphome lymphocytaire à petites cellules (LLPC)

Ce lymphome partage des caractéristiques histopathologiques et immunophénotypiques avec la LLC, ne différant que par l'absence de lymphocytose sanguine. La moelle osseuse dans ce syndrome peut ou non contenir plus de 30 % de lymphocytes. La protéine d'adhérence LFA-1 est beaucoup plus souvent exprimée par les cellules du LLPC que par les cellules de LLC. D'autres lymphomes, comme les lymphomes folliculaires et des cellules du manteau (chapitre 10), se manifestent parfois à leur début par une phase leucémique. En microscopie optique, les cellules de lymphome folliculaire sont souvent clivées et expriment en forte densité à leur surface des Ig monoclonales et sont positives pour FMC-7 et CD10. Des biopsies ganglionnaires sont nécessaires pour une identification plus précise de ces cas. La présence de cellules lymphomateuses dans le sang en cas de lymphome folliculaire est plus fréquente lorsque la maladie est avancée. Le lymphome folliculaire peut généralement être identifié par la présence de la translocation t(14;18) et le réarrangement de l'oncogène *BCL2*, ce qui survient rarement dans la LLC. Le nombre de globules blancs dans la maladie de Waldenström (chapitre 12) est généralement beaucoup plus petit que dans la LLC (< 10,000/ $\mu$ l), et de nombreux patients sont leucopéniques. Les cellules ont une apparence plasmacytoïde, expriment CD38 et PCA-1, et plus d'Ig monoclonales de surface et d'Ig cytoplasmiques. Dans presque tous les cas de maladie de Waldenström, l'électrophorèse du sérum montre une bande monoclonale IgM, alors que celle-ci est rare dans la LLC.

### Leucémies à lymphocytes T

La manifestation clinique prédominante du syndrome de Sézary (une affection maligne des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> liée au mycosis fongicoïde) est une érythrodermie exfoliative chronique avec un faible nombre de lymphocytes T monoclonaux circulants. La clinique et les examens de laboratoire différencient facilement ce syndrome de la LLC. D'autres affections malignes des lymphocytes T avec atteinte du sang

périphérique sont la leucémie-lymphome des lymphocytes T chez l'adulte et la leucémie à grands lymphocytes granuleux, également appelée maladie lymphoproliférative à grands lymphocytes granuleux, lymphocytose à lymphocytes T avec neutropénie ou lymphocytose T-gamma. La leucémie-lymphome des lymphocytes T chez l'adulte est attribuée à un rétrovirus (HTLV-1 [*human T-lymphotropic virus I*]); cette affection est commune au Japon et dans les Caraïbes. Elle se manifeste souvent par des lésions osseuses lytiques et une hypercalcémie. Dans les affections lymphoprolifératives à grands lymphocytes T granuleux, le nombre absolu de lymphocytes est généralement faible (< 5000/ml), avec un phénotype cellulaire CD2<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> et CD16<sup>+</sup>, dit de T-suppresseur ou de T-gamma. Ces patients ont souvent une splénomégalie, une neutropénie et des symptômes de type arthrite rhumatoïde. Un sous-groupe, appelé lymphome blastique à cellules NK (*natural killer*) ou lymphocytose à grands lymphocytes granuleux de type NK, a un phénotype de cellules NK (CD16<sup>-</sup>) et il est caractérisé par l'absence de signe moléculaire de réarrangement du récepteur de lymphocytes T. Ces cellules ont un cytoplasme abondant et contiennent des granules azurophiles. Chez la plupart des patients, l'affection suit une évolution bénigne, mais des infections répétées peuvent survenir.

### Stadification et facteurs pronostiques

L'histoire naturelle de la LLC est hétérogène, avec des survies après le diagnostic allant de 2 à 20 ans. L'un ou l'autre de deux systèmes de stadification clinique validés peut être utilisé. Le système de stadification de Rai (1975), plus souvent utilisé aux États-Unis, définit cinq stades, alors que le système de Binet (1981), plus fréquemment appliqué en Europe, en distingue trois (tableau 9-3). Les patients souffrant d'anémie et de thrombopénie (Rai III et IV, Binet C) ont le plus mauvais pronostic; les patients atteints uniquement de lymphocytose (Rai 0, stade A de Binet pour certains patients) ont un excellent pronostic. Un groupe de patients ayant un nombre de lymphocytes inférieur à 30 000/ $\mu$ l, une hémoglobine supérieure à 13 g/dl, un nombre de plaquettes supérieur à 100 000/ $\mu$ l, moins de trois aires ganglionnaires impliquées et un temps de doublement des lymphocytes supérieur à 12 mois a été décrit comme étant une LLC « à combustion lente », la survie étant égale à celle d'une population témoin de même âge et de même sexe. L'affection évolue par étapes et, chez de nombreux patients, l'infiltration néoplasique occupe progressivement de nouveaux sites et, finalement, entraîne une insuffisance médullaire. Cependant, une anémie ou une thrombopénie peut se développer brusquement, même en l'absence de destruction par des anticorps ou d'augmentation nette de la charge tumorale.

D'autres facteurs négatifs comprennent le caractère diffus de l'infiltration lymphocytaire de la moelle osseuse; des anomalies moléculaires, notamment la délétion 11q ou 17p; un âge avancé; le sexe masculin; un taux sérique élevé de thymidine kinase, de  $\beta_2$ -microglobuline et de CD23 soluble; un temps de doublement rapide des lymphocytes; une proportion accrue de lymphocytes grands ou atypiques dans le sang et l'absence de mutation somatique du gène *VH* dans la LLC à cellules B ou la présence de la protéine ZAP-70 ou CD38 à la surface des cellules de LLC.

Tableau 9-3 Stadification de Rai et de Binet dans la leucémie lymphoïde chronique

Stade	Lymphocytose	Adénopathie	Hépatomégalie ou splénomégalie	Hémoglobine (g/dl)	Plaquettes $\times 10^3/\mu\text{l}$
<b>Système de stadification de Rai</b>					
0	+	-	-	$\geq 11$	$\geq 100$
I	+	+	-	$\geq 11$	$\geq 100$
II	+	$\pm$	+	$\geq 11$	$\geq 100$
III	+	$\pm$	$\pm$	$< 11$	$\geq 100$
IV	+	$\pm$	$\pm$	N'importe quelle valeur	$< 100$
<b>Système de stadification de Binet</b>					
A	+	$\pm$	$\pm$ (< 3 aires palpables*)	$\geq 10$	$\geq 100$
B	+	$\pm$	$\pm$ ( $\geq 3$ aires palpables*)	$\geq 10$	$\geq 100$
C	+	$\pm$	$\pm$	$< 10$	$< 100^\dagger$

\* Les trois aires palpables sont : (1) ganglions cervicaux, axillaires ou inguinaux (chaque groupe est considéré comme un groupe qu'il soit unilatéral ou bilatéral); (2) foie; et (3) rate.  
† Le critère est l'hémoglobine  $< 10$  g/dl et/ou plaquettes  $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

## Traitement

Les questions thérapeutiques principales sont : quand faut-il traiter et quel schéma thérapeutique faut-il utiliser ? Les patients atteints de LLC sont généralement âgés, et le pronostic de la maladie est variable (certains cas, à un stade précoce, restent stables pendant 10 à 20 ans). Le traitement de la LLC au stade précoce (Rai 0, Binet A) est retardé jusqu'à ce que la maladie s'aggrave. Des essais randomisés ont montré qu'un traitement précoce avec des agents alkylants ne prolonge pas la survie, mais qu'il était associé à un risque accru de tumeurs malignes secondaires. Deux grands essais cliniques sont en cours afin de vérifier, de manière aléatoire, si un traitement précoce est bénéfique pour des patients asymptomatiques mais atteints d'une forme à haut risque. Les patients aux stades III et IV de Rai (stade C de Binet) doivent être traités dès le diagnostic en raison des morbidités associées aux cytopénies et du bref temps de survie de ces patients. Le traitement de la maladie à un stade intermédiaire (Rai I et II, Binet B) est recommandé si la maladie est symptomatique (fièvre, sueurs, perte de poids, forte fatigue) ou en cas d'adénopathies massives, avec ou sans hépatosplénomégalie.

### Traitement médical

#### Chimiothérapie

Le monophosphate de fludarabine (25 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours toutes les 4 semaines), un analogue de l'adénosine, est approuvé par la FDA pour le traitement de la LLC en rechute; les taux de réponse globale atteignent 50 à 60 %. La toxicité limitant la dose est la myélosuppression. Lorsqu'il est utilisé en combinaison avec des stéroïdes, le traitement peut se compliquer d'infections par des organismes habituellement associés à des syndromes d'immunodéficience impliquant les lymphocytes T (par exemple celles qui sont causées par *Pneumocystis jirovecii* ou l'herpèsvirus). Dans un vaste essai randomisé de traitement initial de la LLC, la fludarabine a entraîné une hausse des taux

de rémission globale et complète, une plus longue durée des rémissions et une amélioration des taux de réponses dans les essais croisés, mais sans avantage de survie par rapport au chlorambucil, le traitement standard antérieur<sup>7</sup>. Toutefois, un suivi de 10 ans vient de montrer un bénéfice de survie dans le groupe traité à la fludarabine. La cladribine est utilisée principalement en Europe, où elle semble avoir une efficacité similaire à la fludarabine; la pentostatine n'a pas été étudiée aussi largement dans la LLC que dans la LTL.

Avant la fludarabine, les traitements combinés étaient fondés sur des agents alkylants et empruntaient les schémas thérapeutiques utilisés pour traiter les lymphomes. Le schéma COP (cyclophosphamide 100 à 300 mg/m<sup>2</sup>/jour par voie orale des jours 1 à 5, vincristine [Oncovin®] 2 mg par voie intraveineuse le jour 1, et prednisone 100 mg par voie orale les jours 1 à 5) n'offre aucun avantage sur le chlorambucil seul, habituellement administré à une dose de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour pendant 3 à 6 semaines jusqu'à ce que l'effet désiré soit obtenu ou jusqu'à ce qu'une thrombopénie ou une neutropénie se manifeste; la dose est ensuite ajustée pour l'entretien et maintenue pendant 6 à 12 mois. Les schémas thérapeutiques utilisant le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone avec la vincristine (CHOP) ou sans la vincristine (CAP) ont donné des taux de réponse de 50 à 70 % chez les patients dont la maladie était au stade C de Binet.

La combinaison de la fludarabine et du cyclophosphamide (FC) était une tentative logique d'améliorer l'efficacité de la fludarabine seule en la combinant avec l'autre agent plus actif dans cette maladie, un agent alkylant. La combinaison FC a été comparée à la fludarabine seule dans trois essais randomisés<sup>8-10</sup>. Tous ces essais ont systématiquement montré des taux supérieurs de réponse complète et de réponse globale et une survie sans aggravation plus longue avec la combinaison FC.

Après la thérapie, de nombreux patients restent stables pendant des mois, voire des années, avant qu'une aggravation ne les

oblige à subir un nouveau traitement. Le but du traitement est d'obtenir une réponse complète (tableau 9-4).

La bendamustine est un agent alkylant puissant, qui a une certaine similitude de structure avec les analogues nucléosidiques, mais les données précliniques suggèrent qu'il ne fonctionne pas comme un analogue nucléosidique. La bendamustine a été récemment approuvée par la FDA pour le traitement de la LLC après un essai randomisé comparant cet agent au chlorambucil comme traitement initial pour les patients atteints de LLC<sup>11</sup>. Les taux de réponse complète et globale étaient plus élevés avec la bendamustine, et la survie sans progression a été plus longue. Le principal effet secondaire est une myélosuppression.

#### Anticorps monoclonaux

Le rituximab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20, donne des taux de réponse d'environ 50 % lorsqu'il est administré à la dose standard (375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines) comme traitement initial de la LLC et un taux significativement plus faible lorsqu'il est utilisé dans le cadre d'un sauvetage; mais, dans les deux circonstances, les réponses complètes sont rares. Le principal avantage de cet anticorps semble être son utilisation en combinaison avec la chimiothérapie. La fludarabine associée au rituximab produirait de meilleures réponses que celles observées historiquement avec la fludarabine seule. En outre, la survie globale sans aggravation est meilleure que celle observée dans la cohorte historique. La trithérapie combinant la fludarabine, le cyclophosphamide et le rituximab (FCR) donnerait les meilleurs taux de rémission complète et durable lorsqu'elle est utilisée comme traitement de première intention. Une récente étude randomisée a comparé l'activité d'un traitement FC à celle d'un FCR. Plus de 800 patients ont participé, leurs caractéristiques étant équilibrées entre les deux groupes. Le traitement FCR a causé un peu plus de neutropénie que la cure FC, mais on n'a pas observé de différence dans les infections de grade 3 ou 4. Les taux de réponse complète et de réponse globale étaient significativement plus élevés avec la cure FCR, et les temps de survie sans aggravation et globale étaient significativement plus longs qu'avec la chimiothérapie seule<sup>12</sup>. L'alemtuzumab (Campath-1H®; 30 mg par voie intraveineuse trois fois par semaine pendant 4 à 12 semaines), un anticorps monoclonal qui se lie à l'antigène CD52, a été approuvé d'abord

pour le traitement de la LLC réfractaire à la fludarabine. Un tiers de ces patients peuvent bénéficier d'une rémission. Récemment, l'alemtuzumab a été comparé avec le chlorambucil comme traitement initial chez des patients symptomatiques atteints de LLC. L'alemtuzumab a induit des taux supérieurs de réponses complètes et globale et de survie sans aggravation<sup>13</sup>.

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie à CD20, mais à un épitope différent de rituximab. Ce médicament a été récemment approuvé par la FDA pour le traitement de la LLC réfractaire à la fludarabine et à l'alemtuzumab. Dans l'étude pivot, le médicament a été administré par voie intraveineuse pendant 8 semaines puis tous les mois pendant 4 mois. Le taux de réponse globale dans cette population hautement réfractaire était de 58 %, avec une médiane de survie sans aggravation de 6 mois, et une médiane de survie globale de 13,7 mois. Comme avec d'autres anticorps monoclonaux, les effets secondaires prédominants sont des réactions liées à la perfusion, qui ont tendance à être plus fréquentes avec les premières doses.

#### Greffe de cellules souches

La transplantation de cellules souches autologues n'offre aucun avantage prouvé en termes de survie ou de contrôle de la maladie à long terme dans la LLC. Les données sur la transplantation de cellules souches allogéniques sont limitées aux jeunes patients avec une maladie réfractaire, chez qui l'on a rapporté un taux de contrôle à long terme de 40 à 55 %. Une transplantation non myéloablative de cellules souches, qui agit principalement par la réaction du greffon contre les cellules leucémiques, a été utilisée, avec un certain succès, chez les patients âgés atteints de LLC.

#### Radiothérapie

Dans la LLC, on recourt à la radiothérapie palliative pour réduire soit des masses ganglionnaires disgracieuses ou douloureuses, soit une hypertrophie de la rate.

#### Manifestations auto-immunes et infectieuses

Une anémie hémolytique auto-immune ou une thrombopénie auto-immune ne se développe pas nécessairement en parallèle avec l'activité de la LLC. Dans cette affection, la prednisone (60 à 100 mg/jour) est indiquée comme traitement de l'anémie

**Tableau 9-4 Définition d'une rémission dans la leucémie lymphoïde chronique : critères du groupe de travail The International Workshop in Chronic Lymphocytic Leukemia–National Cancer Institute**

Critères	Rémission complète	Rémission partielle
Examen physique		
Ganglions	Aucun $\geq 1,5$ cm	Diminution de $\geq 50$ %
Foie/rate	Non palpable	Diminution de $\geq 50$ %
Symptômes	Aucun	Non applicable
Sang		
Neutrophiles	$\geq 1500/\mu\text{l}$	$\geq 1500/\mu\text{l}$ ou $\geq 50$ % d'augmentation à partir de la ligne de base
Plaquettes	$> 100\,000/\mu\text{l}$	$100\,000/\mu\text{l}$ ou $\geq 50$ % d'augmentation à partir de la ligne de base
Hémoglobine	$> 11$ g/dl	$> 11$ g/dl ou $> 50$ % d'augmentation à partir de la ligne de base
Lymphocytes	$\leq 4000/\mu\text{l}$	Diminution $> 50$ %
Moelle osseuse	$< 30$ %, pas de nodules lymphoïdes B	Diminution de 50 % des infiltrats ou des nodules lymphoïdes B

hémolytique auto-immune et dans certains cas de thrombopénie d'origine immunitaire. Si une réponse n'est pas obtenue en 3 à 4 semaines, ce traitement doit être considéré comme un échec, et la dose doit être réduite en 1 à 2 semaines. Si une réponse est obtenue, la dose est réduite de 25 % chaque semaine pendant 4 semaines. Les patients chez qui les corticoïdes échouent répondent souvent à de faibles doses orales de ciclosporine, 100 mg

trois fois par jour. D'autres options thérapeutiques comprennent la splénectomie, les immunoglobulines intraveineuses, le rituximab et l'alemtuzumab.

Les immunoglobulines intraveineuses (400 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines) diminuent significativement l'incidence des infections chez les patients souffrant d'infections récurrentes et d'hypogammaglobulinémie, mais ce traitement est coûteux.

## ● Pronostic

Environ un tiers des patients qui se présentent avec une LLC à un stade précoce n'auront jamais besoin de traitement et survivront aussi longtemps que des personnes indemnes du même âge. Des caractéristiques fréquentes de ces patients sont : un nombre de leucocytes inférieur à 30 000/ $\mu$ l, un taux d'hémoglobine supérieur à 13 g/dl, une infiltration médullaire non diffuse et un doublement lent des lymphocytes.

Une faible réponse au traitement est un facteur défavorable à tous les stades de la maladie. Au cours de l'évolution de la LLC, si celle-ci devient proliférative (10 % des cas) ou se transforme en lymphome à grandes cellules, la durée médiane de survie sera inférieure à 6 mois. D'autres facteurs suggestifs de transformation sont : le développement de symptômes B, un taux très élevé de lactate déshydrogénase ou une forte avidité cellulaire pour le fludésoxyglucose révélée à la tomographie par émission de positons. Une incidence élevée de tumeurs malignes secondaires (10 à 20 % des patients) précède ou suit le diagnostic de la LLC; les rôles de la thérapie par rapport à une altération de la surveillance immunitaire comme facteurs étiologiques ne sont pas clairs. Un cancer de la peau, y compris le mélanome, ainsi que des cancers colorectaux et des poumons sont communs. La LLC tend à se développer chez les personnes âgées; en cas de maladie indolente, la mort survient en général à la suite d'autres maladies intercurrentes propres à ce groupe d'âge. Presque tous les patients de moins de 60 ans et ceux ayant une maladie progressive meurent à la suite de la LLC, principalement à la suite d'infection. Des bactéries à Gram positif provoquent habituellement des infections non mortelles au début de la LLC; la plupart des décès sont dus à des infections bactériennes à Gram négatif ou fongiques. Des infections par d'autres micro-organismes opportunistes, comme *Mycobacterium tuberculosis*, l'herpèsvirus et *P. jiroveci*, peuvent également être mortelles.

## Références

1. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; **348** : 994–1004.
2. Hughes T, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; **349** : 1423–32.

3. Druker B, Guilhot F, O'Brien S, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; **355** : 2408–17.
4. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; **363** : 2511–21.
5. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; **362** : 2251–9.
6. Kantarjian H, Shah N, Hochhaus N, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; **362** : 2260–70.
7. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; **343** : 1750–7.
8. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; **107** : 885–91.
9. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia : US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol* 2007; **25** : 793–8.
10. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial) : a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; **370** : 230–9.
11. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; **27** : 4378–84.
12. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia : a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; **376** : 1164–74.
13. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; **25** : 5616–23.

## Lectures suggérées

- Bixby D, Talpaz M. Seeking the causes and solutions to imatinib-resistance in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011; **25** : 7–22. *Revue.*
- Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia—what do we need to know? *Natl Rev Clin Oncol* 2011; **8** : 38–47. *Revue.*
- Hallek M. Therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010; **23** : 85–96. *Revue concernant notamment la fludarabine, la bendamustine, l'alemtuzumab et le rituximab.*
- Keating GM. Rituximab : a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Drugs* 2010; **70** : 1445–76. *Revue.*
- Okimoto RA, Van Etten RA. Navigating the road toward optimal initial therapy for chronic myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 2011; **18** : 89–97. *Revue portant sur l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib.*

# Lymphomes non hodgkiniens

Philip J. Bierman et James O. Armitage

(Chapitre 191, extrait de l'ouvrage *Goldman's Cecil Medicine*, 24<sup>th</sup> édition)

## ● Définition

Les lymphomes sont des tumeurs solides du système immunitaire. L'augmentation rapide des connaissances de la biologie du système immunitaire a conduit à une augmentation parallèle de la compréhension de ces tumeurs malignes. En plus de meilleurs systèmes de classification et d'évaluation clinique, ces nouvelles connaissances ont permis le développement de nouvelles thérapies. Un traitement bénéfique est disponible pour pratiquement tous les patients atteints de lymphome non hodgkinien, et de nombreux patients peuvent guérir.

## ● Épidémiologie

Aux États-Unis, environ 66 000 nouveaux cas de lymphome non hodgkinien sont diagnostiqués chaque année, et on estime qu'environ 20 000 personnes meurent chaque année de cette maladie. Les lymphomes non hodgkiniens représentent environ 4 % des nouveaux cas de cancer aux États-Unis et contribuent pour environ 4 % des décès par cancer. Aux États-Unis, le risque au cours d'une vie de développer un lymphome non hodgkinien est de 2,18 % (1 sur 46) pour les hommes et de 1,80 % (1 sur 56) pour les femmes. En 2002, l'incidence ajustée selon l'âge de cette maladie était d'environ 23,2 pour 100 000 pour les hommes et de 16,3 pour 100 000 chez les femmes. L'incidence augmente considérablement avec l'âge; elle est plus élevée chez les Blancs que dans les autres groupes ethniques.

Les différences géographiques dans l'incidence des lymphomes non hodgkiniens peuvent varier jusqu'à cinq fois. Les taux les plus élevés sont observés aux États-Unis, en Europe et en Australie, alors qu'en Asie ils sont plus faibles. Encore plus frappantes sont les différences géographiques dans l'incidence de certains types de lymphome non hodgkinien, comme le lymphome de Burkitt, le lymphome folliculaire, le lymphome NK (*natural killer*)/T extraganglionnaire de type nasal et la leucémie/lymphome T de l'adulte (voir plus loin).

Entre 1950 et le début des années 1990, l'incidence des lymphomes non hodgkiniens aux États-Unis a augmenté d'environ 3 à 4 % par an, mais elle a légèrement diminué depuis le

milieu des années 1990. Les augmentations ont concerné tant les hommes que les femmes dans toutes les régions du monde. Cette augmentation de l'incidence est liée en partie au vieillissement de la population (fig. 10-1) et au syndrome d'immuno-déficience acquise (sida); des expositions professionnelles et environnementales (par exemple aux produits chimiques agricoles) peuvent aussi expliquer en partie l'augmentation. Enfin, une partie de la hausse peut s'expliquer par l'amélioration de l'aptitude des pathologistes à diagnostiquer un lymphome et par l'amélioration des techniques d'imagerie.

## ● Physiopathologie

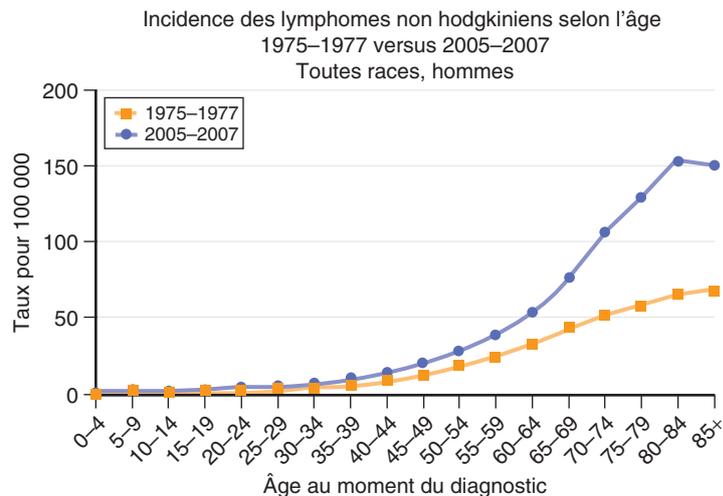
Pour la plupart des cas de lymphome non hodgkinien, la cause est inconnue, bien que des facteurs génétiques, environnementaux et infectieux aient été impliqués (tableau 10-1).

### Facteurs génétiques

Des prédispositions familiales ont été décrites, et le risque de lymphome non hodgkinien est légèrement plus élevé chez les parents au premier degré de patients atteints d'un lymphome ou d'un autre cancer hématologique. Des polymorphismes du facteur de nécrose tumorale (308 G→A), de l'interleukine (IL)-10 (3575 T→A), et d'autres polymorphismes sont associés au développement du lymphome diffus à grands lymphocytes B.

### Anomalies du système immunitaire

Plusieurs maladies héréditaires augmentent le risque de développer un lymphome non hodgkinien jusqu'à 250 fois (voir tableau 10-1). Dans certaines de ces affections, le lymphome peut être lié au virus d'Epstein-Barr (EBV). Par exemple, chez les patients atteints du syndrome lymphoprolifératif lié à l'X, le gène *SH2D1A* est muté. Celui-ci code les protéines qui régulent la réponse immunitaire contre les cellules infectées par l'EBV; lors d'une première exposition à l'EBV, ces patients peuvent développer une mononucléose infectieuse fatale ou un lymphome non hodgkinien. Des immunodéficiences acquises prédisposent également au lymphome non hodgkinien. Par exemple,



**Fig. 10-1.** Incidence des lymphomes non hodgkiniens selon l'âge chez les hommes, en 1975–1977 par rapport à 2005–2007. (Source : Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] Program of the National Cancer Institute, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/).)

### Tableau 10-1 Facteurs associés au développement d'un lymphome non hodgkinien

Syndromes immunitaires hérités
Déficiences immunitaires combinées sévères
Immunodéficiences communes et variables
Syndrome de Wiskott-Aldrich
Ataxie-télangiectasie
Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X
Troubles immunitaires acquis
Transplantation d'organes solides
Syndrome d'immunodéficiência acquise (sida)
Traitement des maladies auto-immunes au méthotrexate
Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé
Syndrome de Gougerot-Sjögren
Thyroïdite d'Hashimoto
Agents infectieux
Virus d'Epstein-Barr
HTLV-1 ( <i>human T-lymphotropic virus type 1</i> )
HHV8 ( <i>human herpesvirus 8</i> )
Virus de l'hépatite C
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
Exposition professionnelle et environnementale
Herbicides
Solvants organiques
Teintures pour cheveux
Lumière ultraviolette
Alimentation
Tabagisme

après transplantation, des troubles lymphoprolifératifs surviennent chez jusqu'à 20 % des receveurs d'un organe solide, en lien avec la prolifération des lymphocytes B qui ont été transformés au cours du traitement immunosuppresseur. Le risque de lymphome non hodgkinien est également augmenté de plus de 100 fois chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficiência humaine (VIH) ; la quasi-totalité des lymphomes du système nerveux central (SNC) et environ 50 % des autres lymphomes chez les patients atteints du sida sont liés à l'EBV. Certaines études ont montré une multiplication par deux de l'incidence des lymphomes non

hodgkiniens chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et le risque de lymphome de la zone marginale est augmenté d'environ 30 à 40 fois chez les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren. Une augmentation de l'incidence des lymphomes thyroïdiens est constatée chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto. Des lymphomes à lymphocytes T de type entéropathique sont associés à la maladie cœliaque.

#### Agents infectieux

L'EBV est associé à la majorité des syndromes lymphoprolifératifs qui surviennent après transplantation et à plusieurs lymphomes associés au sida. Ce génome viral est détectable dans plus de 95 % des cas de lymphome de Burkitt endémique et dans environ 40 % des cas de lymphome de Burkitt sporadique et des lymphomes associés au sida.

Le HTLV-1 (*human T-lymphotropic virus type 1*) est détectable dans pratiquement tous les cas de leucémie/lymphome T de l'adulte. Le risque de lymphome est d'environ 3 % chez les patients infectés par le HTLV-1 ; dans les zones endémiques, jusqu'à 50 % des lymphomes non hodgkiniens peuvent être liés à l'HTLV-1. Les rapports d'une association entre le virus simien 40 et le lymphome non hodgkinien n'ont pas été étayés par les recherches ultérieures.

L'herpèsvirus humain 8 (HHV-8, herpèsvirus associé au sarcome de Kaposi), qui est associé à l'expansion de la population de lymphocytes B, est également lié au lymphome primitif des séreuses (voir plus loin) chez les patients immunodéprimés et à la maladie de Castleman multicentrique. Les patients atteints de lymphome primitif des séreuses sont souvent co-infectés par l'EBV.

Des données épidémiologiques ont lié l'hépatite C au lymphome lymphoplasmocytaire et au lymphome splénique de la zone marginale. Une stimulation antigénique chronique par ce virus peut conduire à l'émergence de clones de cellules B malignes.

*Helicobacter pylori* est associé à un lymphome gastrique (chapitre 17) de la zone marginale extraganglionnaire du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Les patients colonisés développent une gastrite à la suite de la stimulation

Tableau 10-2 Immunophénotypes typiques de lymphomes non hodgkiniens communs

Lymphome	CD20	CD3	CD10	CD5	CD23	Autre
Lymphocytaire à petits lymphocytes	+	–	–	+	+	
Lymphoplasmocytaire	+	–	–	–	–	Ig cytoplasmiques
Extraganglionnaire de la zone marginale du MALT	+	–	–	–	–	
Zone marginale ganglionnaire	+	–	–	–	–	
Folliculaire	+	–	+	–		
Des cellules du manteau	+		–	+	–	Cycline D1+
Diffus à grands lymphocytes B	+	–				
Médiastinal à grands lymphocytes B	+	–				
De Burkitt	+	–	+	–		TdT–
Lymphoblastique à précurseurs de lymphocytes T	–	±				TdT+, CD1a ±, CD7+
Anaplasique à grands lymphocytes T	–	±				CD30+, CD15–, EMA+, ALK+
Périphérique à lymphocytes T	–	±				Autre marqueur T commun, variable

ALK = *anaplastic lymphome kinase*; EMA = *epithelial membrane antigen*; MALT = *mucosa-associated lymphoid tissue*; TdT = *terminal deoxynucleotidyl transferase*.

antigénique chronique dépendant des cellules T, qui répond aux antigènes spécifiques d'*H. pylori*; cela suscite l'émergence de clones de cellules B malignes. *Borrelia burgdorferi* est considéré comme responsable du lymphome B cutané de la zone marginale. On a trouvé également des liens entre *Chlamydia psittaci* et des lymphomes des annexes oculaires ainsi qu'entre *Campylobacter jejuni* et une maladie immunoproliférative de l'intestin grêle.

#### Risques environnementaux et professionnels

Les produits chimiques agricoles ont été associés à un risque accru de lymphome non hodgkinien, les associations les plus fortes impliquant des herbicides phénoxy comme l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D), qui était également un composant de l'agent Orange. Bien que des résultats contradictoires aient été rapportés, des rayons ionisants, des solvants organiques, des teintures capillaires et des nitrates dans l'eau potable augmenteraient les risques. Certaines études ont également lié les lymphomes non hodgkiniens à une alimentation riche en graisses et aux rayons ultraviolets (chapitre 2). Le risque de lymphome non hodgkinien est augmenté d'environ 20 fois après un traitement pour maladie de Hodgkin (chapitre 11). Les gros fumeurs s'exposent au développement d'un lymphome folliculaire.

#### Pathologie

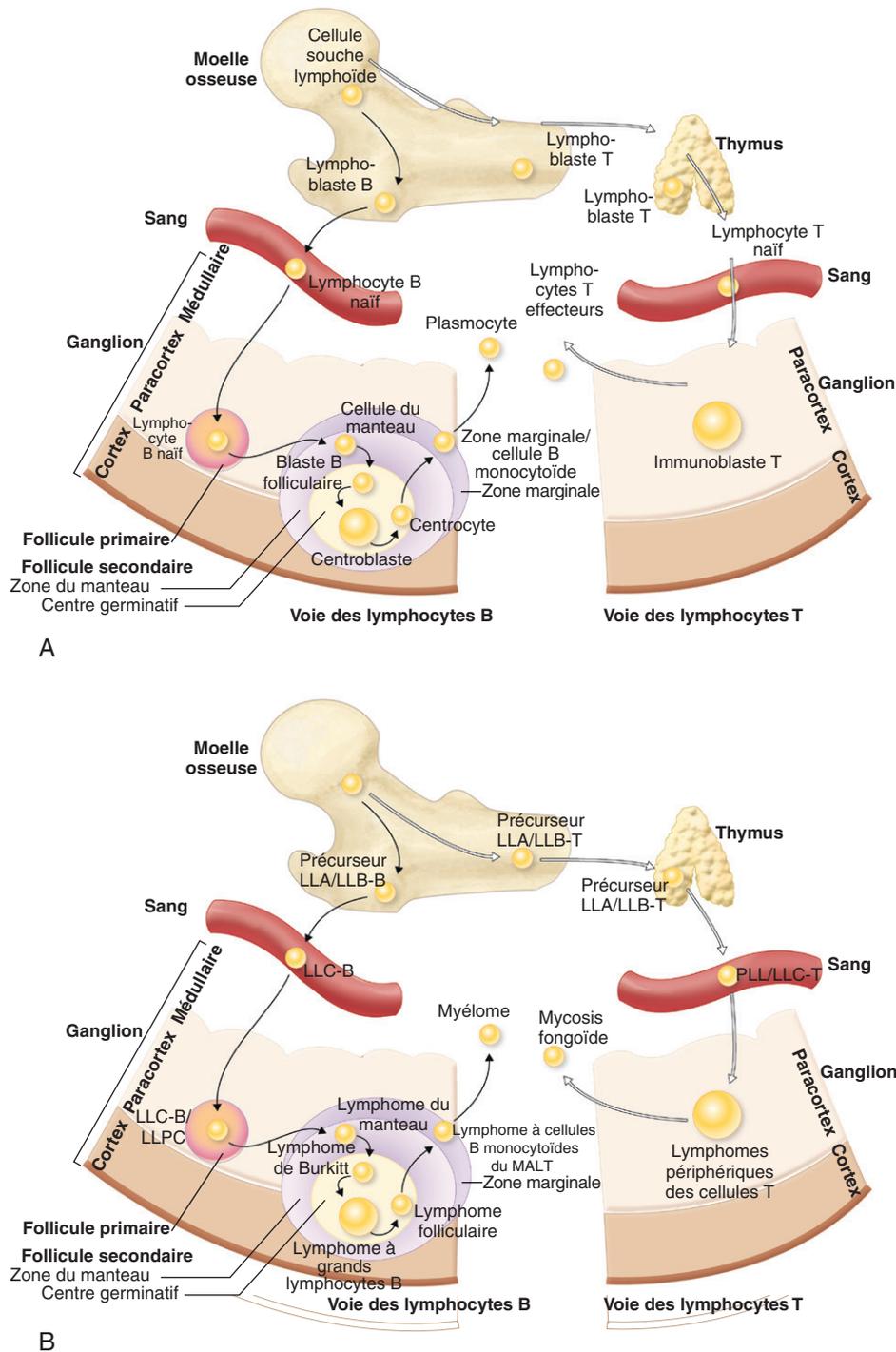
Les lymphomes non hodgkiniens dérivent de cellules du système immunitaire à des stades divers de différenciation.

Dans certains cas, les caractères de la cellule d'origine sont directement liés à la morphologie et à l'immunophénotype du lymphome, et peuvent déterminer son évolution clinique (fig. 10-2 et tableau 10-2).

La transformation des cellules du système immunitaire normal en lymphome malin reflète l'acquisition de certaines anomalies génétiques. Dans de nombreux cas, les études cytogénétiques peuvent identifier des translocations chromosomiques qui sous-tendent le développement ou la progression du lymphome. Dans la plupart des cas de lymphome non hodgkinien, l'activation de proto-oncogènes est la principale anomalie, mais il arrive que des translocations chromosomiques forment des gènes de fusion codant des protéines chimériques. En outre, certains cas sont associés à la suppression de gènes suppresseurs de tumeurs. Des anomalies génétiques spécifiques sont associées à certains sous-types spécifiques de lymphome non hodgkinien (tableau 10-3). Il est devenu évident que le micro-environnement de la tumeur (c'est-à-dire les cellules stromales associées aux cellules de lymphome) est important pour la survie des cellules tumorales et leur réponse au traitement.

#### Classification

La reconnaissance de la cellule de Reed-Sternberg, il y a environ 100 ans, a permis de définir la maladie de Hodgkin (chapitre 11) comme une entité distincte, tandis que d'autres lymphomes ont été inclus sous la rubrique « lymphomes non hodgkiniens ». Dans les années 1990, un système de



**Fig. 10-2. Cellules normales considérées comme homologues des proliférations malignes actuellement reconnues comme étant de type B ou T. A.** Schéma de la différenciation des lymphocytes B et T normaux. Des cellules souches lymphoïdes dérivées de la moelle osseuse se différencient en précurseurs destinés à devenir des lymphocytes B ou des lymphocytes T ; les précurseurs de ces derniers subissent une maturation supplémentaire dans le thymus. Arrivés à maturité, les lymphocytes B et T, dits naïfs, migrent dans les ganglions lymphatiques. Après leur contact avec un antigène, les blastes B prolifèrent et se différencient ensuite dans le centre germinatif d'un follicule secondaire. Le centre germinatif est entouré de la zone du manteau et de la zone marginale. Les lymphocytes B spécifiques d'un antigène générés dans le centre germinatif quittent le follicule et réapparaissent dans la zone marginale. Par la suite, les plasmocytes produisant les immunoglobulines s'accumulent dans la médullaire des ganglions, puis gagnent la périphérie. Au contact d'un antigène, les lymphocytes T prolifèrent dans le paracortex ganglionnaire. Ils deviennent ainsi des immunoblastes et, par la suite, des lymphocytes T effecteurs spécifiques de l'antigène ; ils migreront alors vers la périphérie. Le schéma montre les cellules normales considérées comme homologues des nombreuses proliférations malignes actuellement reconnues comme étant de type B ou T. **B.** Néoplasies à lymphocytes T et B considérées comme dérivées des cellules homologues normales indiquées en **A**. LLA = leucémie lymphoblastique aiguë ; LLB = lymphome lymphoblastique ; LLC = leucémie lymphoïde chronique ; LLPC = lymphome lymphocytaire à petites cellules ; LPL = leucémie prolymphocytaire ; MALT = *mucosa-associated lymphoid tissue*.

Tableau 10-3 Translocations chromosomiques caractéristiques des lymphomes non hodgkiniens

Sous-type de lymphome	Translocation	Gènes impliqués	Fréquence (%)
Diffus à grands lymphocytes B	t(3q27)	<i>BCL6</i>	35
	t(14;18)(q32;q21)	<i>IgH, BCL2</i>	15–20
	t(18;14)(q24;q32)	<i>MYC (c-Myc), IgH</i>	< 5
De Burkitt	t(8;14)(q24;q32)	<i>MYC, IgH</i>	100 % ont l'une de celles-ci, le plus souvent t(8;14)
	t(8;22)(q24;q11)	<i>MYC, IgL</i>	
	t(2;8)(p12;q24)	<i>IgK, MYC</i>	
Folliculaire	t(14;18)(q32;q21)	<i>IgH, BCL2</i>	~ 90
Des cellules du manteau	t(11;14)(q13;q32)	<i>BCL1, IgH</i>	> 90
LAGC	t(2;5)(p23;q35)	<i>ALK, NPM</i>	> 80 d'ALK + LAGC
MALT	t(11;18)(q21;q21)	<i>API2, MALT1</i>	35
	t(14;18)(q21;q32)	<i>IgH, MALT1</i>	20
	t(1;14)(p22;q32)	<i>BCL10, IgH</i>	10

ALK = *anaplastic lymphome kinase*; LAGC = lymphome anaplasique à grandes cellules; MALT = *mucosa-associated lymphoid tissue*.

classification intégrant des données morphologiques, immunologiques, génétiques et cliniques (la Revised European-American Lymphome classification [REAL]) a été élaboré pour définir des sous-groupes distincts sur les plans clinique et pathologique représentant des maladies pouvant être reconnues par les cliniciens. En 2008, le système a été adapté par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (tableau 10-4).

La classification de l'OMS répartit les lymphomes sur la base des origines cellulaires qui peuvent être B, T ou NK, mais aussi en fonction de leur stade de développement, qu'il s'agisse de précurseurs ou de cellules plus matures, dites « périphériques ». Chacun de ces groupes est composé d'entités cliniques et pathologiques spécifiques. Aux États-Unis et en Europe, 85 à 90 % des lymphomes non hodgkiniens ont comme origine des cellules B.

Le type le plus fréquent est le lymphome diffus à grands lymphocytes B, qui représente 31 % des lymphomes non hodgkiniens dans le monde. Le type suivant en termes de fréquence est le lymphome folliculaire, qui représente 22 % des cas; il est relativement plus fréquent en Amérique du Nord et en Europe occidentale et moins fréquent en Asie. Les types moins communs, chacun représentant entre 5 et 10 % des lymphomes non hodgkiniens, sont les lymphomes extraganglionnaires de la zone marginale du MALT, les lymphomes périphériques à cellules T, les lymphomes à petits lymphocytes et les lymphomes à cellules du manteau. D'autres types représentent chacun moins de 2 % des lymphomes non hodgkiniens observés aux États-Unis.

Les lymphomes non hodgkiniens reconnus dans la classification de l'OMS ont des caractéristiques cliniques distinctives (tableau 10-5), de telle sorte qu'un hématopathologiste expérimenté, lorsque le matériel adéquat est disponible, peut classer avec précision au moins 85 % des patients selon les critères de l'OMS. Certains diagnostics, comme celui du lymphome folliculaire, peuvent être réalisés avec un haut

Tableau 10-4 Classification des lymphomes non hodgkiniens par l'Organisation mondiale de la santé (2008)

<b>Néoplasmes à précurseurs lymphoïdes</b>
Leucémie/lymphome lymphoblastique B Leucémie/lymphome lymphoblastique T
<b>Néoplasmes des lymphocytes B matures</b>
Leucémie lymphocytaire chronique/lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes Lymphome splénique de la zone marginale Lymphome lymphoplasmocytaire Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du MALT (lymphome du MALT) Lymphome ganglionnaire de la zone marginale Lymphome folliculaire Lymphome cutané primaire de type centre folliculaire Lymphome des cellules du manteau Lymphome diffus à grands lymphocytes B, sans autre spécification Lymphome de Burkitt
<b>Néoplasmes des lymphocytes T matures</b>
Leucémie/lymphome à lymphocytes T chez l'adulte Lymphome extraganglionnaire à lymphocytes NK/T, type nasal Lymphome à lymphocytes T de type entéropathie Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T Lymphome sous-cutané à lymphocytes T de type panniculite Mycosis fongoïde Syndrome de Sézary Syndromes lymphoprolifératifs cutanés primaires à lymphocytes T CD30 <sup>+</sup> Lymphome périphérique à lymphocytes T, sans autre spécification Lymphome angio-immunoblastique à lymphocytes T Lymphome anaplasique à grandes cellules, ALK positif Lymphome anaplasique à grandes cellules, ALK négatif
ALK = <i>anaplastic lymphome kinase</i> ; MALT = <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i> ; NK = <i>natural killer</i> .

Tableau 10-5 Caractéristiques cliniques de sous-types communs de lymphomes non hodgkiniens

Type de lymphome	Âge médian (années)	Hommes (%)	Stade (%)		Symptômes B (%)	Infiltration de la moelle (%)	Survie à 5 ans (%)
			I	IV			
<b>Lymphomes à lymphocytes B</b>							
À petits lymphocytes	65	53	4	83	33	72	51
Lymphoplasmocytaire	63	53	7	73	13	73	59
Extraganglionnaire de la zone marginale MALT	60	48	39	31	19	14	74
Zone marginale ganglionnaire	58	42	13	40	37	32	57
Folliculaire	59	42	18	51	28	42	72
Cellules du manteau	63	74	13	71	28	64	27
Diffus à grands lymphocytes B	64	55	25	33	33	16	46
Médiastinal à grands lymphocytes B	37	34	10	31	38	3	50
Burkitt	31	89	37	38	22	33	44
<b>Lymphomes à précurseurs de lymphocytes B/T</b>							
Précurseurs lymphoblastiques T	28	64	0	75	21	50	26
<b>Lymphomes à lymphocytes T</b>							
Anaplasique à grands lymphocytes	34	69	19	39	53	13	77
Périphérique à lymphocytes T	61	55	8	65	50	36	25

MALT = *mucosa-associated lymphoid tissue*; symptômes B = fièvres, sueurs nocturnes, perte de poids.

Adapté de Armitage JO, Weisenburger DD, for the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification. *New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes.* J Clin Oncol. 1998; 16 : 2780-2795.

degré de précision sans études immunologiques ou génétiques. Le diagnostic de lymphomes à cellules T ne peut être posé avec précision sans immunophénotypage. Les études cytogénétiques et génétiques moléculaires peuvent éclairer les diagnostics différentiels difficiles. Par exemple, la présence d'une translocation (8;14) suggère un lymphome de Burkitt, alors que la t(11;14) avec surexpression de la cycline D1 peut confirmer le diagnostic de lymphome à cellules du manteau (voir tableaux 10-2 et 10-3).

L'utilisation des puces à ADN complémentaires a permis l'identification de sous-groupes distincts de patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B. Les patients atteints de lymphomes histologiquement identiques peuvent être répartis selon leur profil d'expression génique tumorale; celui-ci peut ressembler à celui des lymphocytes B normaux des centres germinatifs, à celui des lymphocytes B activés au stade post-centre germinatif ou à celui de la maladie de Hodgkin; ce dernier profil est le plus souvent retrouvé chez les jeunes femmes qui se présentent avec de grandes masses médiastinales.

### ● Manifestations cliniques

La présentation la plus courante de lymphome non hodgkinien est une adénopathie (fig. 10-3). Dans de nombreux cas, les patients consultent car ils ont remarqué des adénopathies



**Fig. 10-3. Lymphome non hodgkinien.** Malgré la rougeur de la peau au-dessus du ganglion lymphatique chez ce patient, la lésion était totalement indolore. (Source : Forbes CD, Jackson WF. *Color Atlas and Text of Clinical Medicine, 3rd ed.* Londres : Mosby; 2003.)

cervicales, axillaires ou inguinales. En général, les ganglions lymphatiques contenant un lymphome sont fermes, non sensibles et non associés à une infection régionale. Cependant, les patients sont souvent soumis à une cure d'antibiotiques avant le prélèvement d'une biopsie qui confirmera le diagnostic de lymphome. Chez d'autres patients, c'est

une lymphadénopathie survenant dans des sites tels que le médiastin ou le rétropéritoine qui provoque des symptômes amenant le patient chez le médecin. Les conséquences peuvent être les suivantes : douleur thoracique, toux, syndrome de la veine cave supérieure, douleurs abdominales, maux de dos, compression de la moelle épinière et symptômes d'insuffisance rénale due à une compression urétérale.

Les lymphomes non hodgkiniens entraînent souvent des symptômes systémiques qui peuvent conduire au diagnostic. Les plus évidents sont la fièvre, des sueurs nocturnes et une perte de poids inexplicée. N'importe lequel de ces symptômes sans cause évidente doit conduire le médecin à envisager le diagnostic de lymphome. D'autres symptômes moins caractéristiques comprennent la fatigue, souvent présente au moment du diagnostic, lorsque le patient est interrogé avec soin, et le prurit.

Pratiquement n'importe quel organe du corps peut être touché par les lymphomes non hodgkiniens, et un mauvais fonctionnement de cet organe peut provoquer des symptômes qui conduisent au diagnostic. Par exemple des troubles neurologiques peuvent être causés par un lymphome cérébral primitif (chapitre 14), de l'essoufflement par un lymphome du MALT pulmonaire, des douleurs épigastriques et des vomissements par un lymphome du MALT gastrique ou un lymphomes diffus à grandes cellules B (chapitre 17), une occlusion intestinale par un lymphome de l'intestin grêle (chapitre 18), une masse testiculaire par un lymphome diffus à grandes cellules B (chapitre 25) et des lésions cutanées par des lymphomes de la peau. De nombreux lymphomes envahissent la moelle osseuse et causent parfois des myélolphthisies étendues ainsi qu'une insuffisance médullaire; ces patients peuvent souffrir d'infections, de saignements et d'anémie.

Les lymphomes non hodgkiniens peuvent aussi se manifester par une variété d'anomalies immunologiques. Par exemple, une anémie hémolytique auto-immune et une thrombopénie immune peuvent être les premières manifestations de lymphomes non hodgkiniens, en particulier le lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes/leucémie lymphocytaire chronique, ainsi que d'autres sous-types, notamment le lymphome diffus à grands lymphocytes B. Des neuropathies périphériques, souvent associées à la surproduction d'une protéine monoclonale, peuvent survenir dans divers sous-types, mais s'observent surtout dans le lymphome lymphoplasmocytaire; parfois, elles se développent également dans le cadre d'un syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine M et lésions cutanées [*skin*]; chapitre 12). Les complications neurologiques paranéoplasiques de lymphome non hodgkinien sont : une polyneuropathie démyélinisante, le syndrome de Guillain-Barré, une dysautonomie et une neuropathie périphérique. Des syndromes paranéoplasiques (chapitre 6) associés à un lymphome non hodgkinien peuvent affecter la peau (et causer, par exemple, un pemphigus), les reins (et entraîner une glomérulonéphrite); divers systèmes d'organes peuvent être touchés, les conséquences pouvant être une vasculite, une dermatomyosite ou un ictère cholestatique.

Chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien, le diagnostic différentiel est vaste. Toute cause d'adénopathie ou de splénomégalie peut être confondue avec un lymphome non hodgkinien. Toutefois, cette confusion peut

être levée par une biopsie appropriée. Il est extrêmement important de reconnaître que le diagnostic de lymphome non hodgkinien doit être envisagé chez les patients avec des manifestations cliniques compatibles, et ensuite confirmé par une biopsie adéquate analysée par un hématopathologiste expérimenté. Le diagnostic ne doit jamais être inféré, et les patients ne doivent pas être traités tant que le diagnostic n'a pas été confirmé par une biopsie. C'est également vrai pour les patients qui ont bénéficié d'une rémission complète grâce à un premier traitement; ils ne devraient pas être traités pour une rechute dont la présomption repose sur des symptômes ou des anomalies sur des documents d'imagerie; une biopsie est essentielle.

### ● Diagnostic

Chaque nouveau patient chez qui l'on suspecte un lymphome non hodgkinien doit être examiné soigneusement et de manière systématique (tableau 10-6). Puisque de subtiles distinctions pathologiques peuvent modifier la thérapie, l'objectif le plus important dans la prise en charge d'un lymphome non hodgkinien est de poser un diagnostic précis. Des biopsies au trocart peuvent parfois être utilisées pour un diagnostic primaire si l'échantillon est manipulé correctement. Une aspiration à l'aiguille fine est contre-indiquée pour le diagnostic d'un lymphome, car elle ne permet pas un diagnostic précis du sous-type spécifique de lymphome non hodgkinien. Dans la plupart des cas, une biopsie-exérèse est nécessaire (elle est toujours préférable) pour le diagnostic initial; une autre biopsie doit être réalisée si une quantité suffisante de tissu n'a pas été obtenue. Il est essentiel que l'examen soit effectué par un hématopathologiste expérimenté.

### Systèmes de stadification et de pronostic

Après le diagnostic, une stadification minutieuse est nécessaire afin que l'on puisse prévoir le pronostic et choisir le traitement. La stadification repose sur : l'anamnèse et l'examen physique; un hémogramme complet; des tests des fonctions rénale et hépatique; le taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH); des tomodesitométries (TDM) du thorax, de l'abdomen et du pelvis; une biopsie médullaire. La tomographie par émission de positons (TEP) peut être utile; elle permet d'identifier les foyers initiaux et, après traitement, de faire la distinction, dans une masse visible en TDM, entre restes éventuels de la

### Tableau 10-6 Prise en charge d'un patient suspect de lymphome non hodgkinien

1. Biopsie en vue du diagnostic
2. Anamnèse et examen physique
3. Analyses de laboratoire
  - A. Hémogramme complet
  - B. Biochimie, avec lactate déshydrogénase
4. Imagerie
  - A. Tomodesitométrie du thorax, de l'abdomen et du bassin
  - B. Tomographie par émission de positons
5. Biopsies supplémentaires
  - A. Moelle osseuse
  - B. Tout autre foyer suspect si les résultats sont susceptibles de faire changer le traitement

Tableau 10-7 Stadification d'un lymphome non hodgkinien

Stade	Description
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I), d'un seul organe ou site extralymphatique (I <sub>E</sub> )
II	Atteinte de plus d'une aire ganglionnaire du même côté du diaphragme (II) ou atteinte localisée d'un organe ou d'un site extralymphatique et d'au moins une aire ganglionnaire du même côté du diaphragme (II <sub>E</sub> ) (II <sub>L</sub> )
III	Atteinte d'aires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme (III), qui peut aussi être accompagnée d'une atteinte localisée d'un organe ou site extralymphatique (III <sub>E</sub> ) ou d'une extension splénique (III <sub>S</sub> ) ou les deux (III <sub>SE</sub> )
IV	Atteinte diffuse ou disséminée d'au moins un organe ou tissu extralymphatique avec ou sans hypertrophie ganglionnaire
Sous-types	
A	Pas de symptômes B
B	Symptômes B : perte de poids inexplicée $\geq 10\%$ du poids corporel au cours des 6 mois précédents, fièvre inexplicée $>38^\circ\text{C}$ ou sueurs nocturnes

Adapté de Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971; 31 : 1860–1861.

tumeur et fibrose résiduelle. Le système de stadification le plus commun est celui dit d'Ann Arbor, qui sépare les patients en quatre stades fondés sur des sites anatomiques de la maladie (tableau 10-7). En outre, chaque stade est divisé en catégories A (pas de symptômes généraux définis) et B (perte de poids inexplicée de  $>10\%$  au cours des six derniers mois, température inexplicée  $>38^\circ\text{C}$  ou sueurs nocturnes). Afin d'évaluer la réponse au traitement, on pourra réexaminer plus tard les foyers connus de la maladie.

Bien qu'une grande variété de facteurs liés au patient (par exemple l'âge, les symptômes, le taux de LDH) et de facteurs tumoraux (par exemple la masse, le profil d'expression génique, le degré de prolifération) puissent influencer sur les résultats thérapeutiques, deux systèmes pronostiques peuvent aider dans le choix du traitement et la détermination d'un pronostic précis. L'index pronostique international (IPI; tableau 10-8) est la méthode la plus largement utilisée pour prédire le résultat du traitement et de la survie. L'IPI est fondé sur cinq facteurs défavorables (âge supérieur à 60 ans, indice de performance  $\leq 2$ , taux sérique de LDH élevé, deux ou plusieurs sites extraganglionnaires de la maladie, stade Ann Arbor III ou IV), qui sont additionnés pour donner le score. Cet index a été développé pour les patients atteints de lymphome agressif diffus (principalement lymphome diffus à grands lymphocytes B), mais il peut être utilisé pour prédire le résultat du traitement de n'importe quel sous-type. Pour les patients jeunes, on peut recourir à un index abrégé fondé uniquement sur l'état général, le taux sérique de LDH et le stade de la maladie. Puisque les patients atteints de lymphome folliculaire ont rarement un indice de performance réduit ou un grand nombre de foyers extraganglionnaires, un autre index appelé Index pronostique international du lymphome folliculaire (Follicular Lymphome International Prognostic Index [FLIPI]) a été développé; il remplace deux critères de stadification de l'IPI : deux ou plusieurs sites extraganglionnaires de la maladie par plus de quatre sites ganglionnaires touchés, et l'indice de performance par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g. Le FLIPI s'avère plus précis dans la prédiction des résultats du traitement du lymphome folliculaire.

Tableau 10-8 Index pronostique international

Catégorie	Score (nombre de facteurs de risque)
<b>Tous les patients*</b>	
Bas	0 ou 1
Bas intermédiaire	2
Haut intermédiaire	3
Haut	4 ou 5
<b>Index ajusté en fonction de l'âge, patients <math>\leq 60</math> ans<sup>†</sup></b>	
Bas	0
Bas intermédiaire	1
Haut intermédiaire	2
Haut	3

\* Facteurs défavorables pour tous les patients : âge  $> 60$  ans,  $\uparrow$  LDH (lactate déshydrogénase), état général (score ECOG) 2–4, foyer extraganglionnaire  $> 1$ , stade III ou IV d'Ann Arbor.

<sup>†</sup> Facteurs défavorables pour les patients  $\leq 60$  ans :  $\uparrow$  LDH, état général (score ECOG) 2–4, stade III ou IV d'Ann Arbor.

Adapté de Shipp M, Harrington D, Anderson J, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993; 329 : 987–994.

## Traitement

Les lymphomes peuvent évoluer de manière indolente ou agressive. Le comportement d'un grand nombre de ces tumeurs varie, mais à l'intérieur de chaque catégorie, le pronostic est souvent influencé par le site de la maladie, le volume de la tumeur et l'état général du patient. Certains lymphomes peuvent être simplement suivis régulièrement, du moins au début, tandis que d'autres représentent des urgences médicales, par exemple en cas de compression de la moelle épinière (chapitre 14). Il est important de se poser trois questions avant de commencer le traitement : (1) Est-ce qu'il a un potentiel curatif ? (2) Peut-il prolonger la survie ? (3) Pourrait-il soulager les symptômes ?

## Types particuliers de lymphomes non hodgkiniens

### Lymphomes à précurseurs de lymphocytes T ou B

Ces tumeurs sont ganglionnaires ou infiltrent d'autres tissus solides ; elles sont constituées de cellules qui sont identiques, par leur morphologie et leur phénotype immunologique, aux cellules immatures observées en cas de leucémie lymphoblastique aiguë à lymphocytes B ou T (chapitre 8). Les tumeurs principalement ganglionnaires avec une participation minimale ou nulle de la moelle osseuse sont souvent classées comme *lymphome lymphoblastique*, tandis que celles dont plus de 25 % des cellules néoplasiques infiltrent la moelle osseuse sont classées comme *leucémie lymphoblastique*. Ces distinctions sont arbitraires et reflètent le stade de la maladie plutôt que des diagnostics différents. Ces tumeurs sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes.

Les lymphomes à précurseurs de lymphocytes B se manifestent fréquemment sous forme de tumeurs solides, avec envahissement de la peau et des os, tandis que c'est généralement une masse médiastinale qui caractérise les tumeurs à lymphocytes chez les hommes jeunes. Le SNC est souvent atteint. Environ 90 % des patients qui se présentent avec un lymphome lymphoblastique ont un phénotype de cellules T, tandis qu'environ 85 % des patients avec une leucémie lymphoblastique aiguë ont un phénotype de cellules B. En cas d'atteinte du SNC, d'un stade IV de la maladie et d'une augmentation de taux sérique de LDH, le pronostic est considéré comme défavorable.

#### Traitement

Un lymphome lymphoblastique à lymphocytes T ou un lymphome lymphoblastique à précurseurs de lymphocytes B est généralement traité de la même manière qu'une leucémie lymphoblastique aiguë (chapitre 8). Ces cures comprennent souvent de la cytarabine et du méthotrexate à forte dose, ainsi qu'un traitement d'entretien. La protection du SNC, qui fait partie de ces cures, peut être assurée par une chimiothérapie intrathécale, du méthotrexate à haute dose ou une irradiation encéphalique.

### Lymphomes à lymphocytes B matures

#### Lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes/leucémie lymphocytaire chronique

Le *lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes* est défini comme un infiltrat d'un ganglion lymphatique ou d'un autre tissu, les cellules ayant une morphologie et un phénotype immunologique identiques à ceux de la leucémie lymphoïde chronique (chapitre 9). Les patients sont souvent asymptomatiques, et le diagnostic est fréquemment posé à l'occasion d'un hémogramme demandé pour d'autres raisons. Les patients ont souvent des adénopathies ou une splénomégalie. La fatigue est courante. Une hypogam-

maglobulinémie peut conduire à une susceptibilité accrue à l'infection.

Un stade avancé, des symptômes systémiques, l'expression abondante de CD38 et de ZAP-70 sur les cellules tumorales, l'absence de gènes réarrangés des chaînes lourdes d'immunoglobulines et des anomalies génétiques comme del(17p) et del(11q) sont de mauvais pronostic. Chez environ 10 % des patients, la maladie se transforme en un lymphome diffus à grands lymphocytes B (syndrome de Richter), dont le pronostic est défavorable.

Pour les patients sans caractéristiques défavorables, la durée médiane de survie est de plus de 10 ans, et la prise en charge de ces patients peut souvent se limiter à un suivi régulier. La thérapie est nécessaire chez les patients qui ont des adénopathies rapidement progressives ou symptomatiques et chez ceux qui développent des cytopénies.

#### Traitement

Le traitement doit être individualisé car il n'est pas curatif, et les patients sont souvent âgés. Un schéma thérapeutique comprenant de la fludarabine en association avec du cyclophosphamide et du rituximab (voir [tableau 10-9](#)) est fréquemment utilisé aux États-Unis pour les patients relativement jeunes et en bon état général. La fludarabine, sans cyclophosphamide, plus le rituximab sont plus couramment utilisés chez les patients âgés. La fludarabine est plus efficace que le chlorambucil, mais le chlorambucil est pris par voie orale et a peu d'effets secondaires ; il est dès lors parfois prescrit aux patients âgés. La bendamustine est un médicament actif nouvellement disponible. L'alemtuzumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD52, est parfois efficace après l'échec d'autres traitements. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques peut être curative, mais peu de patients sont candidats à ce traitement.

Les patients peuvent développer une thrombopénie auto-immune, une neutropénie auto-immune et une aplasie des globules rouges. Ces syndromes auto-immuns peuvent répondre, comme chez les patients sans lymphome sous-jacent, aux corticoïdes, aux immunoglobulines par voie intraveineuse ou à une splénectomie.

#### Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (lymphome du MALT)

Les lymphomes du MALT sont des tumeurs indolentes qui dérivent du tissu lymphoïde associé aux épithéliums, le plus souvent du tractus gastro-intestinal, des glandes salivaires, du sein, de la thyroïde, de l'orbite, de la conjonctive, de la peau et des poumons. Au moment du diagnostic, la majorité des cas sont au stade I ou II, bien que, dans certaines séries, jusqu'à 30 % soient déjà répandus dans la moelle osseuse ou d'autres sites. Ces lymphomes ont tendance à rester localisés pendant des périodes prolongées. Un traitement local par chirurgie ou radiothérapie guérit une forte proportion des tumeurs localisées. En cas de dissémination, la maladie est traitée comme un lymphome folliculaire (voir plus loin).

Les lymphomes du MALT gastrique sont habituellement liés à l'infection par *H. pylori*. Son éradication par antibiothérapie conduit à une régression complète dans plus de 50 % des cas, bien que l'analyse par PCR (*polymerase chain reaction*) mette en évidence des traces de maladie résiduelle chez de nombreux patients, mais l'évolution à long terme est inconnue. La réponse au traitement antibiotique est moins probable si l'invasion est plus profonde, en cas de métastases ganglionnaires ou si la translocation chromosomique t(11;18) est présente.

### Traitement

Les patients peuvent avoir des tumeurs dans plus d'un site extraganglionnaire, et ces foyers peuvent parfois être traités avec succès par une thérapie locale. Les patients asymptomatiques peuvent rester sans traitement tout en étant étroitement surveillés jusqu'à ce que les symptômes se manifestent. Un lymphome du MALT gastrique qui ne répond pas aux antibiotiques peut être traité par radiothérapie, rituximab en monothérapie (comme pour les lymphomes folliculaires) ou par des combinaisons chimiothérapeutiques traditionnelles (voir tableau 10-9).

**Tableau 10-9 Chimiothérapies combinées pour lymphome non hodgkinien**

Cure	Dose	Nombre de jours	Fréquence
<b>CHOP-R</b>			Tous les 21 jours
Cyclophosphamide	750 mg/m <sup>2</sup> IV	1	
Doxorubicine	50 mg/m <sup>2</sup> IV	1	
Vincristine	1,4 mg/m <sup>2</sup> IV*	1	
Prednisone, dose fixe	100 per os	1-5	
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV	1	
<b>CVP-R</b>			Tous les 21 jours
Cyclophosphamide	1000 mg/m <sup>2</sup> IV	1	
Vincristine	1,4 mg/m <sup>2</sup> IV*	1	
Prednisone, dose fixe	100 mg per os	1-5	
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> IV	1	
<b>FCR</b>			Tous les 28 jours
Fludarabine	25 mg/m <sup>2</sup> IV	1-3	
Cyclophosphamide	250 mg/m <sup>2</sup> IV	1-3	
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup>	1	

\* La dose de vincristine est souvent plafonnée à un total de 2 mg.

### Lymphome folliculaire

Aux États-Unis, le lymphome folliculaire représente la majorité des lymphomes indolents ou de « bas grade ». On distingue trois catégories en fonction de la proportion de grands lymphocytes transformés (centroblastes).

Les patients atteints de lymphome folliculaire sont souvent asymptomatiques. Le symptôme le plus fréquent est la présence d'adénopathies indolores. À la suite d'une atteinte pulmonaire ou médiastinale ou encore d'un épanchement pleural, certains patients se plaignent de toux ou de dyspnée. D'autres patients souffrent de douleurs abdominales ou de sensation de plénitude liée à l'extension sous-diaphragmatique ou splénique de la maladie. Une minorité de patients ont des symptômes systémiques, comme fièvre, sueurs nocturnes ou perte de poids.

Le comportement clinique et le traitement des lymphomes folliculaires des grades 1 et 2 sont les mêmes et sont décrits dans cette section. Le lymphome folliculaire de grade 3 peut avoir une évolution clinique plus agressive et est souvent traité comme le lymphome diffus à grands lymphocytes B (voir plus loin).

### Traitement

#### Maladie localisée

Environ 5 à 15 % des patients ont une maladie localisée (stade I ou stade II minimal) au moment du diagnostic. Ces lymphomes sont généralement traités par irradiation limitée au champ infiltré et, dans la plupart des études, la survie à 10 ans sans rechute était d'environ 50 % et la survie globale de 60 à 70 %. Dans certaines études rétrospectives, les résultats étaient meilleurs lorsque la chimiothérapie était combinée avec la radiothérapie.

#### Maladie avancée

Au moment du diagnostic, la plupart des patients atteints de lymphome folliculaire ont une maladie étendue. La durée médiane de survie de ces patients dépasse 10 ans. Bien que des régressions spontanées aient été décrites, l'histologie révèle une transformation en une forme plus agressive chez 30 à 50 % des patients – généralement un lymphome diffus à grands lymphocytes B. La transformation s'accompagne souvent de symptômes systémiques et d'adénopathies rapidement progressives, traduisant une évolution clinique agressive et un mauvais pronostic.

Les patients asymptomatiques, notamment les personnes âgées ou atteintes d'autres affections, font simplement l'objet d'« expectative armée ». Des études prospectives ont démontré que cette attitude n'a aucune influence sur la survie globale, et les patients peuvent parfois être suivis pendant de longues périodes avant qu'un traitement ne devienne nécessaire.

La plupart des patients atteints de lymphome folliculaire nécessitent finalement un traitement en raison de symptômes systémiques, d'adénopathies symptomatiques ou progressives, de splénomégalie, d'épanchements ou de cytopénies. Chez les patients âgés, mais aussi chez ceux qui ne pourront supporter des chimiothérapies intensives ou qui veulent éviter les effets secondaires de la chimiothérapie (par exemple l'alopécie), le

rituximab en monothérapie (375 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse, de manière hebdomadaire, pendant 4 semaines consécutives) a un taux de réponse objective de plus de 50 %. La durée médiane de réponse est d'environ 1 à 2 ans pour les patients qui ne reçoivent aucun traitement supplémentaire, mais la réponse peut être étendue avec l'administration continue de rituximab une fois tous les 2 ou 3 mois ou en répétant les quatre premières doses tous les 6 mois. Lorsque le rituximab est associé à une chimiothérapie standard comme CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) ou CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) (voir [tableau 10-9](#)), le taux de réponse, la durée de réponse et la survie augmentent par rapport aux résultats de la chimiothérapie seule, et le maintien du rituximab allonge encore la durée de la rémission<sup>1</sup>. Pour les lymphomes agressifs, la doxorubicine à haute dose peut améliorer de façon significative la survie<sup>2</sup>. La fludarabine, seule ou en combinaison avec la mitoxantrone, est également efficace. Dans une étude, la radio-immunothérapie au moyen de l'anticorps tositumomab couplé à l'<sup>131</sup>I a eu des effets bénéfiques prolongés. L'interféron- $\alpha$  peut être utile dans le lymphome folliculaire en association avec une chimiothérapie initiale<sup>3</sup>, mais il est rarement utilisé comme thérapie de première ligne aux États-Unis en raison de ses effets secondaires. Certaines études ont montré une amélioration de la survie sans échec après transplantation de moelle osseuse autologue chez des patients qui bénéficient d'une rémission initiale, mais la survie globale n'est pas prolongée.

### Thérapie de sauvetage

La plupart des patients répondent à une chimiothérapie initiale, et la rémission persiste généralement pendant 1 à 3 ans. Toutefois, le lymphome folliculaire récidive finalement chez la plupart des patients atteints de la maladie à un stade avancé. Les patients qui ont une rechute répondent habituellement à un traitement supplémentaire, souvent avec les mêmes agents, bien que la durée de la réponse se raccourcisse progressivement avec la répétition des traitements. Environ 50 à 60 % des patients atteints de lymphome folliculaire récidivant répondent au rituximab, et un traitement d'entretien prolonge la rémission chez les patients répondeurs, mais moins de 10 % obtiennent une réponse complète. Certains patients qui résistent au rituximab répondent à des anticorps porteurs d'un radio-isotope, le tositumomab ou l'ibrutumomab. La radiothérapie peut également être utile aux patients atteints d'un foyer localisé symptomatique.

Des rémissions prolongées ont été observées après transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques peut guérir certains patients atteints de lymphome folliculaire récidivant.

### Lymphome du manteau

Le lymphome à cellules du manteau est une tumeur à lymphocytes B composée de petites cellules lymphoïdes et qui peut ressembler au lymphome à petits lymphocytes ou au lymphome folliculaire. Il est plus fréquent chez les patients âgés; il est généralement à un stade avancé au moment du diagnostic. Les hommes sont plus souvent touchés, et fré-

quemment la maladie s'étend en dehors des ganglions, notamment dans la moelle osseuse, l'anneau de Waldeyer et le tractus gastro-intestinal. Le lymphome du manteau est la cause la plus fréquente de polypose lymphomateuse multiple, et une endoscopie du tractus gastro-intestinal s'impose dès les premiers examens.

Chez certains patients, le tableau clinique comporte des altérations sanguines et médullaires, semblables à celles de la leucémie lymphoïde chronique (chapitre 9). Dans ces deux affections, les lymphocytes sont les CD5<sup>+</sup>, mais la translocation t(11;14) et la surexpression de la cycline D1 dans le lymphome à cellules du manteau permettent généralement un diagnostic précis.

Le lymphome du manteau a généralement un mauvais pronostic, avec une survie médiane de 3 à 4 ans, bien que des patients occasionnels puissent avoir une évolution indolente. Il existe certaines observations montrant que le pronostic peut être amélioré par une chimiothérapie agressive, mais le lymphome à cellules du manteau n'est généralement pas guérissable par une chimiothérapie standard. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues lors d'une première rémission peut améliorer la survie, mais des essais randomisés n'ont pas été réalisés. La transplantation allogénique peut être curative, mais elle est associée à une morbidité et une mortalité considérables.

### Lymphome diffus à grands lymphocytes B

Ces tumeurs constituent le type le plus fréquent des lymphomes non hodgkiniens, mais leur morphologie et les caractéristiques génétiques sont hétérogènes. Les signes et symptômes sont similaires à ceux des autres sous-types, bien que les symptômes B ou ceux liés à la tumeur locale soient plus fréquents que dans le lymphome folliculaire.

La classification OMS des lymphomes non hodgkiniens a identifié plusieurs variantes et sous-types de lymphome diffus à grands lymphocytes B ([tableau 10-10](#)). Nombre d'entre eux sont des sous-types histologiques ou génétiques ou des variantes pour lesquelles le traitement est le même que celui appliqué classiquement en cas de lymphome diffus à grandes lymphocytes B. D'autres sous-types se manifestent par des syndromes cliniques inhabituels ou soulèvent des difficultés thérapeutiques spécifiques.

### Traitement

#### Maladie localisée

Jusqu'à 30 % des patients atteints d'un lymphome diffus à grands lymphocytes B sont au stade I ou à un stade II minime. Ces patients sont parfois traités uniquement par radiothérapie, mais une chimiothérapie initiale est plus efficace. Même si une étude menée en France a suggéré qu'une chimiothérapie très intensive seule était meilleure que la cure CHOP plus irradiation, la plupart des patients, aux États-Unis, reçoivent la cure CHOP plus le rituximab (CHOP-R; voir [tableau 10-9](#)) et une radiothérapie de consolidation<sup>4</sup>. Bien que la nécessité d'une radiothérapie après CHOP-R n'ait pas été testée, cette combinaison est encore largement appliquée.

### Maladie avancée

Le traitement CHOP-R est généralement considéré comme l'«étalon or» pour le traitement des adultes de tous âges à un stade avancé de lymphome diffus à grands lymphocytes B. Parmi les patients âgés de plus de 60 ans, 75 % obtiennent une réponse complète, avec un taux de survie à 5 ans sans événement de 47 % et un taux de survie globale à 5 ans de 58 %. Chez les patients jeunes, le résultat est meilleur<sup>5</sup>.

### Thérapie de sauvetage

Divers protocoles ont été développés pour les patients qui rechutent après avoir bénéficié d'une rémission avec la chimiothérapie initiale. Ces traitements contiennent généralement des agents tels que le cisplatine, la cytarabine, l'étoposide, le carboplatine et l'ifosfamide. Des taux de réponse supérieurs à 50 % peuvent être observés avec ces combinaisons, mais pas plus de 10 % des patients atteignent une survie à long terme sans maladie. Un traitement intensif suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques s'est imposé pour les patients en rechute de lymphome diffus à grands lymphocytes B ; environ 20 à 40 % de ces patients survivent à long terme sans maladie après transplantation, à la condition qu'ils soient encore sensibles à chimiothérapie de sauvetage conventionnelle.

### Tableau 10-10 Variantes et sous-types du lymphome diffus à grands lymphocytes B

Lymphome diffus à grandes cellules B, non spécifiées par ailleurs (NSA)
Variantes morphologiques communes
Centroblastique
Immunoblastique
Anaplasique
Sous-groupes immunohistochimiques
CD5 + DLBCL
De type cellules B du centre germinatif (CGB)
Non de type cellules B du centre germinatif (non-CGB)
Lymphome diffus à grandes cellules B, sous-types
Lymphome à grandes cellules B riche en cellules T et/ou histiocytes
LDGCB primaire du SNC
LDGCB cutané primaire, type jambe
LDGCB EBV-positif de la personne âgée
Autres lymphomes à grands lymphocytes B
Lymphome médiastinal primaire (thymique) à grands lymphocytes B
Lymphome intravasculaire à grands lymphocytes B
LDGCB associé à de l'inflammation chronique
Granulome lymphomatoïde
Lymphome à grands lymphocytes B ALK-positif
Lymphome plasmoblastique
Lymphome à grands lymphocytes B survenant dans la maladie de Castleman multicentrique associée au virus HHV-8
Lymphome primitif des séreuses

ALK = *anaplastic lymphome kinase*; EBV = virus d'Epstein-Barr; HHV = virus de l'herpès humain; LDGCB = lymphome diffus à grandes cellules B; SNC = système nerveux central.

### Sous-types de lymphome diffus à grands lymphocytes B

Le *lymphome médiastinal primaire à grands lymphocytes B* a une origine thymique et est plus fréquent chez les femmes jeunes. Cette entité se distingue par la présence d'une masse médiastinale, ce qui provoque habituellement de la toux, des douleurs thoraciques ou un syndrome de la veine cave supérieure. Une masse très importante (> 10 cm) ou un épanchement pleural malin est de mauvais pronostic. Le lymphome médiastinal à grands lymphocytes B est traité par les mêmes protocoles de chimiothérapie que ceux utilisés pour un lymphome diffus à grands lymphocytes B, suivis dans certains cas d'une radiothérapie de consolidation. Le pronostic est similaire à celui d'autres lymphomes diffus à grandes cellules B. Les rechutes se produisent souvent dans des sites extraganglionnaires comme le SNC, les poumons, le tube digestif, le foie, les ovaires et les reins.

Le *lymphome intravasculaire à grands lymphocytes B* est agressif; il est causé par des cellules qui infiltrent les lumières des petits vaisseaux sanguins. Une dispersion diffuse extraganglionnaire est fréquente. Des troubles neurologiques focaux et des altérations de l'état mental sont fréquents. Les cas sont souvent diagnostiqués à l'autopsie, bien que des réponses durables à des chimiothérapies combinées aient été décrites.

Le *lymphome primitif des séreuses* est causé par le virus HHV-8; il survient notamment chez les sujets infectés par le VIH ou chez d'autres patients immunodéprimés. Il se caractérise par des épanchements dans les cavités séreuses; on n'observe pas d'adénopathies périphériques. Malgré la chimiothérapie, le pronostic est réservé.

Le *lymphome plasmoblastique* est le plus souvent observé chez les patients infectés par le VIH et se présente fréquemment avec des foyers dans la tête et le cou. Cette tumeur n'exprimant pas CD20, un traitement au rituximab est inefficace.

Le *lymphome cutané diffus primaire à grands lymphocytes B* de la jambe (type jambe) est l'une des deux présentations du lymphome cutané à lymphocytes B. Cette tumeur survient le plus souvent chez des patients âgés et suit une évolution agressive. Cette tumeur doit être distinguée du lymphome cutané primaire des centres folliculaires, qui pourrait également être diagnostiqué comme un lymphome cutané diffus à grands lymphocytes B, mais qui suit un cours indolent et ne nécessite qu'un traitement local.

### Lymphome de Burkitt

Le lymphome de Burkitt est une tumeur à lymphocytes B très agressive, plus fréquente chez les enfants et les patients immunodéprimés (voir plus loin). Un envahissement extraganglionnaire est fréquent. La forme endémique est observée le plus souvent chez les enfants qui résident en Afrique équatoriale; elle se complique fréquemment d'une infiltration des os de la mâchoire. Aux États-Unis, la forme sporadique du lymphome de Burkitt touche en général les enfants, en particulier de sexe masculin. Les enfants et les adultes ont souvent des masses abdominales avec parfois envahissement des reins, des ovaires et des seins. Une atteinte de la moelle osseuse est constatée chez environ un tiers des cas.

## Traitement

Les tumeurs peuvent s'aggraver très rapidement; aussi, le traitement doit être débuté le plus tôt possible. Le syndrome de lyse tumorale peut survenir en raison du grand volume de la tumeur, de son intense prolifération et de son extrême sensibilité à la chimiothérapie. Les patients sont généralement traités par des cures spécialisées et intensives, notamment l'administration de rituximab, durant une période relativement courte. Le protocole thérapeutique CHOP-R utilisé pour le lymphome diffus à grands lymphocytes B est peu efficace. Le SNC doit être protégé par une chimiothérapie intrathécale ou du méthotrexate à forte dose. Avec un traitement approprié, les taux de guérison en général dépassent de loin les 50 %.

### Types rares de lymphome à lymphocytes B

Plusieurs types rares de lymphome ont des caractéristiques cliniques distinctes.

Le *lymphome lymphoplasmocytaire* est un lymphome indolent qui infiltre souvent la moelle osseuse, le sang et la rate. Les patients ont souvent une paraprotéine IgM (on peut donc parler de maladie de Waldenström) qui peut entraîner des symptômes d'hyperviscosité, des syndromes auto-immuns ou des neuropathies (chapitre 12). La plasmaphérese peut réduire les symptômes d'hyperviscosité. On peut avoir recours à des agents alkylants, à une chimiothérapie combinée ou à la fludarabine. Le rituximab est également efficace, de même que les nouveaux agents comme le bortézomib, un inhibiteur de protéasome.

Le *lymphome splénique de la zone marginale* est indolent; il se manifeste habituellement par une splénomégalie et une lymphocytose. Une gammopathie monoclonale est fréquente. Une adénopathie périphérique est inhabituelle. L'anémie et la thrombopénie peuvent répondre à la splénectomie. Une chimiothérapie avec des agents simples ou des combinaisons à base d'anthracyclines peuvent être utiles et, quand le lymphome est associé à l'hépatite C, un traitement antiviral peut être efficace. Des réponses à l'interféron ont été décrites. Ce lymphome semble être particulièrement sensible au rituximab.

Le *lymphome ganglionnaire à lymphocytes B de la zone marginale* est une forme indolente habituellement associée à des adénopathies généralisées. L'évolution clinique et le pronostic sont similaires à ceux du lymphome folliculaire, et il est généralement traité de la même manière.

La *maladie immunoproliférative de l'intestin grêle* sévit surtout au Moyen-Orient; elle commence comme un processus polyclonal, mais peut se transformer en un lymphome à grands lymphocytes B. Le processus est souvent associé à une infection par *Campylobacter jejuni*. Au début de la maladie, les patients peuvent répondre à des antibiotiques, et le lymphome franc peut répondre à des chimiothérapies combinées.

## Lymphomes à lymphocytes T matures (lymphomes périphériques à lymphocytes T)

Les lymphomes à lymphocytes T périphériques (ou matures) sont des tumeurs de lymphocytes T post-thymiques. Ils comprennent des syndromes relativement

indolents comme le mycosis fongoïde et les troubles lymphoprolifératifs cutanés CD30<sup>+</sup>, mais la plupart des patients chez qui l'on a diagnostiqué un lymphome T périphérique ont une tumeur agressive. Les lymphomes T périphériques ne représentent que 10 % des lymphomes non hodgkiniens survenant aux États-Unis. Malheureusement, le traitement de ces lymphomes n'a pas progressé aussi rapidement que ceux dirigés contre les lymphomes à lymphocytes B.

### Mycosis fongoïde

Le mycosis fongoïde (souvent appelé *lymphome T cutané*) est une tumeur maligne indolente qui touche surtout les adultes d'âge moyen et âgés. Elle commence habituellement par des taches ou des plaques isolées qui s'épaississent progressivement, deviennent de plus en plus massives et se transforment ensuite en de multiples tumeurs cutanées qui peuvent s'ulcérer. Un sous-groupe de patients se présente avec une érythrodermie généralisée et des cellules tumorales circulantes, correspondant au *syndrome de Sézary*. Des ganglions lymphatiques et des atteintes viscérales peuvent survenir tardivement au cours de l'évolution de la maladie.

## Traitement

Une radiothérapie cutanée peut être curative lorsque la maladie est limitée à des taches ou des plaques. À un stade précoce (< 10 % de surface corporelle), le traitement se limite à une irradiation locale aux ultraviolets et à une administration topique d'un stéroïde ou d'une moutarde azotée.

Les patients atteints d'une maladie plus avancée bénéficient souvent d'une irradiation totale de la peau par faisceaux d'électrons ou, aussi, d'une photophérese extracorporelle. Les traitements médicaux comprennent l'interféron- $\alpha$ , des rétinoïdes, des anticorps monoclonaux, des inhibiteurs d'histone désacétylase (vorinostat, depsipeptide), la protéine de fusion interleukine-2-toxine diphtérique appelée dénileukine diftotox, et des agents chimiothérapeutiques cytotoxiques traditionnels, mais ces traitements ne sont généralement que palliatifs. Les résultats d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont généralement médiocres, même si, dans certains cas, une allogreffe de cellules souches a donné des résultats prometteurs.

### Lymphome/leucémie à lymphocytes T de l'adulte

Le lymphome/leucémie à lymphocytes T de l'adulte, qui est causé par le virus HTLV-1, est observé surtout dans le sud du Japon et dans les Caraïbes. La plupart des patients infectés sont asymptomatiques; le risque à vie de développer cette maladie est d'environ 3 %.

Les patients peuvent avoir une leucémie aiguë, un lymphome agressif ou une maladie lymphoproliférative indolente. Les patients atteints de la forme agressive se présentent avec des adénopathies généralisées, une hépatosplénomégalie, une infiltration cutanée et une hypercalcémie. Chez de nombreux patients, des cellules tumorales circulantes ont un noyau en forme de « fleur » ou de « feuille de trèfle ».

## Traitement

Les patients atteints de la maladie indolente peuvent parfois être suivis sans traitement. La forme agressive est habituellement traitée par une chimiothérapie d'association, mais il n'y a pas de consensus sur le meilleur traitement. Historiquement, le taux de survie à 5 ans était inférieur à 10 %, bien que des essais récents aient rapporté de meilleurs résultats.

## Syndromes lymphoprolifératifs cutanés CD30<sup>+</sup>

Il s'agit d'un spectre de maladies qui peuvent avoir un aspect histologique identique et des manifestations cliniques qui se chevauchent. Les décisions thérapeutiques sont souvent fondées sur le comportement clinique des lésions. Ces lymphomes expriment CD30, mais pas la protéine kinase du lymphome anaplasique (ALK, voir plus loin).

La *papulose lymphomatoïde* est une affection clonale « histologiquement maligne » caractérisée par des papules cutanées érythémateuses ou de couleur de peau normale, qui s'ulcèrent souvent et se nécrosent spontanément en plusieurs semaines. Le pronostic est excellent, bien que les patients puissent finalement développer un lymphome.

Le *lymphome cutané anaplasique primaire à grands lymphocytes* survient le plus souvent chez les hommes âgés et, fréquemment, régresse spontanément. La survie à 5 ans dépasse 90 %. Le traitement consiste habituellement en soins locaux (chirurgie ou radiothérapie), bien que la chimiothérapie puisse être nécessaire.

## Lymphome anaplasique systémique primaire à grandes cellules

Le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) est une tumeur agressive à lymphocytes T CD30<sup>+</sup>, qui se développe le plus fréquemment chez les hommes jeunes. Des lymphomes à lymphocytes B ayant une morphologie similaire peuvent survenir, mais ils ont des caractéristiques cliniques identiques à d'autres lymphomes diffus à grands lymphocytes B et ne sont pas considérés comme faisant partie de cette maladie. Une tumeur morphologiquement semblable, mais biologiquement non apparentée et cliniquement distincte, le LAGC cutané primaire, survient surtout chez les personnes âgées et représente une partie du spectre cutané des syndromes lymphoprolifératifs CD30<sup>+</sup> (voir plus haut). Le LAGC systémique primaire est souvent associé à une translocation chromosomique t(2;5) qui conduit à une surexpression d'ALK, une protéine normalement indétectable dans les cellules lymphoïdes.

Les patients ont généralement des adénopathies, et la tumeur peut s'étendre à la peau, aux os et au tractus gastro-intestinal.

## Traitement

Les patients sont généralement traités par une chimiothérapie de type CHOP, qui donne un excellent résultat chez les patients dont les tumeurs expriment ALK ; leur survie à 5 ans atteint 70 à 90 %. Le LAGC sans ALK est plus fréquent chez les patients âgés ; il répond moins bien au traitement et le temps de survie est plus court. Une transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues peut être curative pour les patients qui rechutent.

## Lymphomes T périphériques, non spécifiés

Le plus grand groupe de patients atteints d'un lymphome T périphérique est défini dans la classification de l'OMS comme « lymphome T périphérique, non spécifié ». Ces patients ont un tableau clinique similaire à celui observé en cas de lymphome B agressif ; des symptômes systémiques (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids) avec dispersion extraganglionnaire sont fréquents. Le diagnostic de lymphome T périphérique nécessite l'immunophénotypage, qui démontre l'origine T des cellules tumorales.

## Traitement

En général, le traitement reprend les protocoles utilisés contre les lymphomes diffus à grands lymphocytes B (par exemple CHOP), même si le résultat est nettement plus médiocre (voir [tableau 10-5](#)). Les patients qui rechutent après une rémission complète peuvent parfois être guéris par transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

## Sous-types rares de lymphome T

Le *lymphome T angio-immunoblastique* est caractérisé par des adénopathies généralisées, de la fièvre, une perte de poids, des éruptions cutanées et une hypergammaglobulinémie polyclonale. Les résultats du traitement sont similaires à ceux obtenus en cas de lymphome T périphérique non spécifié.

Le *lymphome extraganglionnaire à lymphocytes NK/T* se développe habituellement dans des sites particuliers comme le nez, le palais et le nasopharynx. L'infiltration du nez et du visage conduit au syndrome auparavant appelé « granulome mortel de la ligne médiane ». Ce trouble est rare aux États-Unis, mais il est fréquent en Asie du Sud et en Amérique latine. Le pronostic est extrêmement défavorable, bien que les patients atteints d'une forme localisée puissent parfois être guéris par un traitement associant une irradiation et une chimiothérapie agressive.

Le *lymphome T hépatosplénique* est caractérisé par une infiltration sinusoidale de la rate, du foie et de la moelle osseuse, ce qui entraîne une hépatosplénomégalie, des symptômes systémiques et une cytopénie. L'adénopathie est inhabituelle. Les patients sont généralement des hommes jeunes, et cette maladie peut survenir chez les receveurs d'allogreffe et dans le cadre d'un dysfonctionnement immunitaire. Le pronostic est mauvais, et la chimiothérapie ne procure que de rares rémissions.

Le *lymphome T de type entéropathie* est habituellement observé chez les patients souffrant d'entéropathie liée au gluten. Les patients se plaignent généralement de douleurs abdominales et de diarrhée et sont parfois victimes d'une perforation intestinale. Le traitement de la maladie coeliaque par un régime sans gluten semble réduire le risque de lymphome. Le pronostic chez ces patients souvent sous-alimentés est défavorable.

Le *lymphome T sous-cutané de type panniculite* se manifeste par de multiples nodules sous-cutanés ; il est souvent diagnostiqué à tort comme une panniculite. Les patients atteints de maladie disséminée peuvent avoir un syndrome caractérisé par de la fièvre, une perte de poids, une hépatosplénomégalie, une pancytopenie et la phagocytose des cellules sanguines (syndrome d'activation macrophagique).

Les patients répondent parfois à la chimiothérapie combinée utilisée contre le lymphome diffus à grands lymphocytes B, à l'interféron et à la radiothérapie, mais la survie à long terme sans récurrence est rare.

### Situations cliniques particulières

Le diagnostic et le traitement des patients atteints de différents types de lymphome non hodgkinien peuvent être profondément influencés par le site d'origine et par certains états cliniques des patients, par exemple lorsque le lymphome se développe chez une femme enceinte, chez des patients âgés ou chez des patients gravement immunodéprimés.

### Foyers primaires particuliers du lymphome diffus à grands lymphocytes B

Environ 30 % des lymphomes diffus à grands lymphocytes B proviennent de sites extraganglionnaires. Cela donne lieu à des tableaux cliniques uniques qui peuvent nécessiter des investigations diagnostiques particulières ou le recours à des thérapies supplémentaires à celles utilisées pour les patients atteints de formes ganglionnaires.

Les patients atteints de lymphome primaire du SNC (chapitre 14) ont généralement une atteinte oculaire, et devraient donc subir un examen à la lampe à fente. La résection chirurgicale d'un lymphome primaire du SNC n'est pas bénéfique, sa seule utilité étant diagnostique. Les lymphomes primitifs du SNC sont très sensibles aux corticoïdes, mais les meilleurs résultats ont été obtenus avec une chimiothérapie consistant en méthotrexate à forte dose, seule ou en combinaison avec d'autres agents comme la cytarabine. Par comparaison, les chimiothérapies conventionnelles, comme CHOP, sont de peu d'utilité. Une irradiation encéphalique totale est aussi efficace, bien que l'incidence de leucoencéphalopathie soit très élevée, en particulier chez les patients âgés. La radiothérapie est souvent réservée à une rechute et sert moins comme traitement d'appoint à la chimiothérapie primaire.

Le traitement du lymphome testiculaire primaire, le cancer des testicules le plus fréquent chez les hommes de plus de 60 ans (chapitre 25), comprend généralement une orchidectomie suivie d'une chimiothérapie combinée. La rechute dans le testicule controlatéral est fréquente, et la plupart des oncologues recommandent une radiothérapie adjuvante du scrotum. Une atteinte du SNC est courante, et une chimiothérapie intrathécale prophylactique est généralement recommandée. Les rechutes tardives arrivent fréquemment.

Le traitement du lymphome diffus à grands lymphocytes B de l'estomac et du tractus gastro-intestinal est différent de celui d'un lymphome du MALT gastrique, même si celui-ci a précédé. La chirurgie combinée avec une radiothérapie ou à une chimiothérapie peut guérir les patients, mais elle est rarement pratiquée pour les lymphomes gastriques en raison de la morbidité associée à la résection gastrique. Les patients doivent être traités par une chimiothérapie utilisée contre d'autres lymphomes diffus à grands lymphocytes B. La radiothérapie est parfois utilisée après la chimiothérapie, bien que les modalités de ce traitement combiné ne soient pas définies.

### Lymphome en cas de sida et syndromes lymphoprolifératifs après transplantation

Le lymphome non hodgkinien fait partie des critères définissant la notion de sida chez les personnes infectées par le VIH ; le risque de développer un lymphome non hodgkinien est augmenté de plus de 150 fois après le diagnostic d'une autre maladie caractéristique du sida. La plupart des cas sont des lymphomes diffus à grands lymphocytes B ou des lymphomes de Burkitt. Ils sont particulièrement agressifs et envahissent souvent le SNC et d'autres sites inhabituels, tels que le tractus gastro-intestinal, l'anus, le rectum, la peau et des tissus mous. Les facteurs de pronostic défavorable sont notamment un petit nombre de lymphocytes T CD4, un mauvais état général, un âge avancé et un stade avancé. En l'absence de traitement agressif du VIH, la survie médiane n'est que d'environ 6 mois. Si la chimiothérapie est administrée en association avec des agents antirétroviraux hautement actifs à des patients au bon état général, la probabilité de contrôler le lymphome est similaire à celle des patients non infectés par le VIH. La protection du SNC par des injections intrathécales est généralement recommandée.

Le risque de développer un lymphome non hodgkinien est également nettement augmenté chez les patients ayant reçu une transplantation d'organe. L'aspect histologique de ces lymphomes est variable, mais ceux-ci ressemblent souvent aux lymphomes agressifs survenant chez les patients immunodéprimés. Des syndromes similaires peuvent être observés chez les patients qui sont traités par du méthotrexate ou d'autres agents contre les maladies auto-immunes et chez les receveurs de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, en particulier si les lymphocytes T ont été éliminés du greffon. Ces syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation, qui peuvent se développer en quelques semaines après l'intervention, sont plus fréquents chez les patients soumis à une immunosuppression agressive après la transplantation. L'implication de sites extraganglionnaires est fréquente, et le lymphome envahit souvent l'organe transplanté. Ces syndromes peuvent répondre à la réduction ou au retrait de l'immunosuppression. Certains chercheurs ont préconisé l'utilisation de l'aciclovir ou du ganciclovir, car ces lymphomes sont généralement causés par l'EBV, mais cette pratique est controversée. Le rituximab donne des taux de réponse élevés. D'autres patients nécessitent un traitement par chimiothérapie combinée.

### Lymphome non hodgkinien chez les patients âgés

Plus de 50 % des patients qui développent des lymphomes non hodgkiniens ont plus de 60 ans, et le pronostic est généralement défavorable chez les patients âgés. Ces moins bons résultats sont liés à une toxicité accrue de la pharmacothérapie, aux taux plus faibles de rémission, à une plus grande fréquence de rechutes et à une mortalité accrue par maladie cardiovasculaire ainsi que par d'autres causes que le lymphome lui-même. Les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir d'autres caractéristiques pronostiques défavorables (voir [tableau 10-8](#)), qui contribuent à assombrir le pronostic. Si les patients ont un bon état général et n'ont pas

de comorbidités, la pratique de la réduction arbitraire des doses sur la base uniquement de l'âge doit être découragée <sup>6</sup>.

## Lymphome non hodgkinien et grossesse

Un lymphome non hodgkinien chez la femme enceinte soulève de sérieux problèmes cliniques et éthiques, et la prise en charge de la patiente doit être multidisciplinaire. Pour la stadification de la maladie, les radiographies pulmonaires sont généralement considérées comme sans danger, mais pour l'examen de l'abdomen et du pelvis, il faut recourir à l'échographie à la place de la TDM.

Le traitement peut parfois être retardé jusqu'à après l'accouchement, mais la plupart des femmes ont une tumeur potentiellement curable, et le report du début de la chimiothérapie peut diminuer les chances de guérison. D'autres patientes ont de telles complications, par exemple un syndrome de la veine cave supérieure, qu'un traitement immédiat s'impose. Après le premier trimestre, une cure comme CHOP-R, aux doses habituelles, peut être appliquée; plusieurs études indiquent de fortes probabilités de guérison sans effets néfastes à long terme sur les capacités physiques ou intellectuelles de l'enfant. Au cours du premier trimestre de la grossesse, il est raisonnable de proposer un avortement thérapeutique; dans cette situation, la chimiothérapie peut également être un succès. Les schémas thérapeutiques comprenant le méthotrexate doivent être évités.

## Maladies parfois confondues avec un lymphome

Les proliférations lymphoïdes atypiques les plus courantes qui peuvent être confondues avec un lymphome sont de fortes réactions immunitaires. Une hyperplasie folliculaire avec prolifération diffuse des lymphocytes B et T peut être observée dans diverses maladies auto-immunes (par exemple le syndrome de Sjögren, le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde) et en cas d'infection (par exemple l'EBV, le CMV, la maladie des griffes du chat). Si le diagnostic définitif de lymphome ne peut être posé même après des analyses immunologiques et moléculaires, le patient doit être étroitement surveillé. En général, l'évolution clinique ou des biopsies subséquentes fourniront la réponse définitive.

La *maladie de Castleman*, ou hyperplasie angiofolliculaire des ganglions lymphatiques, se caractérise généralement par une prolifération lymphoïde prenant l'aspect d'une couche hyaline vasculaire, mais un sous-groupe de patients ont des follicules lymphoïdes hyperplasiques et des feuillets de plasmocytes. Les patients atteints de cette maladie sont fréquemment porteurs d'une masse lymphoïde localisée, mais certains ont une maladie systémique avec fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids et fatigue. Souvent, les symptômes systémiques sont liés à une production excessive d'interleukine-6 (IL-6). La maladie de Castleman chez les patients infectés par le VIH est fréquemment associée au virus HHV-8. Les patients atteints d'une forme diffuse et riche en plasmocytes évoluent parfois vers un lymphome. Les patients atteints d'une maladie localisée peuvent être traités par ablation chirurgicale ou radiothérapie. Les patients atteints de la forme systémique peuvent répondre à un traitement par de fortes doses de corticoïdes. Les

patients atteints de surexpression de l'IL-6 bénéficient souvent d'un traitement par un anticorps anti-IL-6. Si les autres traitements échouent, les patients bénéficient parfois d'une chimiothérapie combinée, d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques, ou les deux.

L'histiocytose sinusale avec lymphadénopathie massive, appelée aussi *maladie de Rosai-Dorfman*, se manifeste par une adénopathie volumineuse chez les enfants et les jeunes adultes. Des sites extraganglionnaires tels que la peau, les voies respiratoires supérieures, le tractus gastro-intestinal et le SNC peuvent être impliqués. La maladie est généralement autolimitée, mais elle a été associée à une anémie hémolytique auto-immune.

La *maladie de Kikuchi* (lymphadénite histiocytaire nécrosante) est une maladie d'origine inconnue qui affecte le plus souvent les jeunes femmes. Les symptômes les plus fréquents consistent en une adénopathie cervicale indolore, souvent accompagnée de fièvre, de symptômes grippaux et d'éruptions cutanées. Le traitement est symptomatique, et les manifestations disparaissent généralement en quelques semaines ou quelques mois.

## Références

1. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA) : a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011; **377** : 42–51.
2. Azim HA, Santoro L, Bociek RG, et al. High dose intensity doxorubicin in aggressive non-Hodgkin's lymphoma : a literature-based meta-analysis. *Ann Oncol* 2010; **21** : 1064–71.
3. Baldo P, Rupolo M, Compagnoni A, et al. Interferon-alpha for maintenance of follicular lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **1** : CD004629.
4. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma : Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008; **26** : 2258–63.
5. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma : a randomized controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; **7** : 379–91.
6. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas : a randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; **9** : 105–16.

## Lectures suggérées

- Chan WC, Armitage JO. Genomic analysis of lymphoma : potential for clinical application. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; **8** : 353–60. *Revue de l'application du profilage de l'expression génique pour le diagnostic et le traitement des lymphomes.*
- Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; **362** : 1417–29. *Progrès récent de la génétique moléculaire des lymphomes agressifs, l'accent étant mis sur la forme la plus commune de cette maladie : le lymphome diffus à grands lymphocytes B.*
- Pirani M, Marcheselli R, Marcheselli L, et al. Risk for second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma survivors : a meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; **22** : 1845–58. *Revue montrant un risque accru de 1,9 fois.*
- Schultz CJ, Bovi J. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; **76** : 666–78. *Revue de la plupart des protocoles les plus efficaces de radiothérapie du cerveau entier et de chimiothérapie, ainsi que du rôle limité de la chirurgie.*
- Tay K, Dunleavy K, Wilson WH. Novel agents for B-cell non-Hodgkin lymphoma : science and the promise. *Blood Rev* 2010; **24** : 69–82. *Description des nouveaux agents thérapeutiques contre le lymphome, comprenant l'immunothérapie et les petites molécules.*

# Lymphome de Hodgkin

Joseph M. Connors

(Chapitre 192, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## ● Définition

Le lymphome de Hodgkin, anciennement appelé maladie de Hodgkin, fait partie des lymphomes à lymphocytes B. Il se caractérise par une cellule néoplasique typique, la cellule de Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS), par un type d'évolution naturelle particulier, et plus important, par une excellente réponse au traitement, la plupart des patients pouvant être guéris. Sa prise en charge, qui requiert une coopération multidisciplinaire étroite, sert de paradigme pour l'application réussie des concepts oncologiques modernes. Une chimiothérapie très efficace est la pierre angulaire du traitement. Des patients bien sélectionnés peuvent requérir en plus une radiothérapie ou, si le lymphome récidive après un premier traitement, une radiochimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématologiques (HDC/HSCT). Le défi actuel pour les cliniciens qui traitent ce cancer est de guérir la maladie tout en minimisant la toxicité à long terme.

## ● Épidémiologie

L'incidence du lymphome de Hodgkin dans le monde varie considérablement. Les taux sont les plus élevés aux États-Unis, au Canada, en Suisse et au nord de l'Europe. Ils sont intermédiaires dans le sud et l'est de l'Europe, alors qu'ils sont faibles dans l'est de l'Asie. Aucune explication claire à cette variation d'incidence n'a été trouvée. Les facteurs hypothétiques en cause pourraient différer en fonction de l'âge d'apparition et dépendre du génotype d'un virus d'Epstein-Barr (EBV) que l'on associe à l'affection. D'aucuns pensent que la promiscuité durant l'enfance dans un contexte socio-économique médiocre favoriserait la transmission d'un vecteur infectieux encore inconnu. Il est possible aussi que la susceptibilité dépende de différences génétiques.

Environ 20 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en Amérique du Nord et en Europe. L'incidence ajustée pour l'âge du lymphome de Hodgkin a légèrement diminué à raison d'environ 0,9 % par an au cours des 20 années qui ont précédé 1990, mais depuis elle s'est stabilisée et se situe maintenant à environ 2,7 pour 100 000. La mortalité annuelle ajustée pour l'âge est de 0,5 pour 100 000. Le lymphome de Hodgkin survient un

peu plus souvent chez les hommes et plus fréquemment chez les Blancs que les Afro-Américains et beaucoup moins dans les populations asiatiques. Une grande partie de la différence d'incidence entre Blancs et Noirs en Amérique du Nord peut être attribuée à une incidence plus élevée dans les classes socioéconomiques supérieures. En Amérique du Nord, le risque cumulé sur une vie de développer un lymphome de Hodgkin est d'environ 1 sur 250 à 1 sur 300.

L'incidence du lymphome de Hodgkin passe d'un niveau très bas durant l'enfance pour atteindre à l'âge adulte un plateau qui reste stable. Dans le monde occidental, on ne diagnostique qu'environ 5 % des cas chez des enfants de moins de 15 ans et 5 % chez des personnes âgées de plus de 70 ans. En revanche, la répartition selon l'âge dans le sous-continent indien est fortement décalée vers l'enfance.

## ● Physiopathologie

La cause de la maladie de Hodgkin reste incertaine. Ce lymphome n'est pas associé à l'exposition aux rayonnements, à des produits chimiques ou à des agents biocides ; elle n'est pas plus fréquente parmi le personnel de santé ou chez sujets qui ont subi une amygdalectomie. Le principal suspect reste l'EBV, sur la base de donnée suggestives, mais qui ne constituent pas une preuve définitive.

### Virus d'Epstein-Barr

L'EBV est un herpèsvirus dont la cible est le grand lymphocyte B. Environ 90 % de la population en général ont été infectés par l'EBV lorsqu'ils arrivent à l'âge adulte. Dans les pays en développement, ce sont habituellement les enfants qui sont infectés, alors que dans les pays développés, les adolescents sont plus souvent atteints ; dans près de 30 % de nouveaux cas, l'infection se manifeste par une mononucléose infectieuse. Les antécédents de cette maladie augmentent de trois fois la probabilité de développement d'un lymphome de Hodgkin. Des anticorps dirigés contre l'antigène de la capsid virale atteignent des niveaux plus élevés chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin que chez les témoins, et ces titres plus élevés apparaissent plusieurs années avant le néoplasme.

Des études d'hybridation in situ ont démontré que les cellules de HRS, dans environ 50 % des cas de lymphome de Hodgkin, contiennent de petits ARN codés par l'EBV (EBER), et dans ces cas, pratiquement toutes les cellules de HRS sont positives pour le virus. Le génome d'EBV est amplifié 50 fois ou plus dans les cellules de HRS et est monoclonal dans les cellules HRS d'un même patient. Dans certaines populations, pratiquement tous les cas de lymphome de Hodgkin sont porteurs de l'EBV, mais dans les pays développés, jusqu'à 50 % des patients n'ont pas l'EBV dans leurs cellules de HRS. Ainsi, bien que l'EBV puisse jouer un rôle important dans le développement de la maladie de Hodgkin, cette implication n'est ni évidente ni universelle.

### Facteurs génétiques

La preuve circonstancielle d'une contribution génétique à l'étiologie de la maladie de Hodgkin provient d'études montrant que la maladie de Hodgkin est presque 100 fois plus susceptible de se développer chez le jumeau monozygote d'une personne atteinte qu'entre jumeaux dizygotes. Des parents au premier degré d'une personne atteinte de la maladie ont jusqu'à un risque cinq fois plus élevé de développer le lymphome. Il est possible que des individus génétiquement prédisposés réagissent différemment à l'EBV, ce qui augmenterait le risque de développer un néoplasme lymphoïde.

Une analyse génotypique par PCR (*polymerase chain reaction*) a démontré la nature clonale des cellules de HRS, y compris des mutations identiques du gène *p53* provenant de plusieurs cellules de HRS extraites à partir d'un seul échantillon biopsique, ce qui établit sans équivoque la clonalité. La présence de réarrangements clonaux des gènes d'immunoglobulines de plusieurs cellules dans un même échantillon biopsique confirme également que les lymphocytes B sont à l'origine du néoplasme. Seuls quelques rares cas ayant un génotype de lymphocytes T ont été signalés, mais il s'agit clairement d'exceptions. La présence de mutations somatiques clonales apporte la preuve que les cellules néoplasiques dérivent du centre germinatif. Enfin, l'identification des cellules identiques avec des réarrangements des gènes d'immunoglobulines à la fois au moment du diagnostic et lors d'une rechute prouve que la clonalité des cellules B de la maladie se maintient au fil du temps.

Bien qu'elles trouvent leur origine parmi les lymphocytes B, les cellules néoplasiques du lymphome de Hodgkin sont incapables de produire des anticorps intacts, peut-être parce qu'elles ne disposent pas des facteurs de transcription nécessaires à l'activation des promoteurs d'immunoglobulines. Les cellules B qui sont incapables de synthétiser des anticorps devraient mourir d'apoptose, mais les cellules de HRS échappent à cette autodestruction. L'observation que le facteur nucléaire de transcription anti-apoptotique NFκB est activé constitutivement dans ces cellules fournit peut-être l'explication.

Dans le lymphome de Hodgkin, la cytogénétique classique ne révèle rien de particulier. Une aneuploïdie et une hyperploïdie, conformes à la nature multinucléée des cellules de HRS, sont fréquentes, mais aucune translocation consistante n'a été détectée.

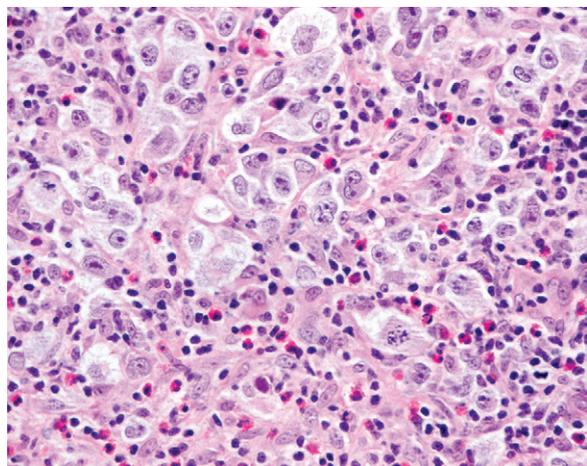
### ● Manifestations cliniques

Le lymphome de Hodgkin se manifeste habituellement par des adénopathies, généralement dans la région cervicale, axillaire ou médiastinale, et seulement dans 10 % des cas environ dans un site sous-diaphragmatique. Bien que les ganglions périphériques atteignent rarement une grande taille, des masses médiastinales volumineuses ou, moins souvent, rétropéritonéales peuvent se développer sans grands symptômes. L'envahissement ganglionnaire en cas de lymphome de Hodgkin est généralement indolore, mais parfois le patient peut ressentir une gêne dans les sites ganglionnaires concernés immédiatement après consommation d'alcool.

Environ 25 % des patients atteints de lymphome de Hodgkin ont des symptômes généraux. Les symptômes B classiques, une perte de poids significative (> 10 % du point de référence), des sueurs nocturnes et une fièvre persistante sont les signes habituels d'une maladie généralisée ou localement étendue qui requiert un traitement systémique. Un prurit généralisé, parfois sévère, peut précéder le diagnostic de lymphome de Hodgkin de plusieurs années. Certains patients présentent des symptômes évocateurs d'une lésion de masse croissante, comme la toux ou un stridor à la suite d'une compression trachéobronchique par une maladie médiastinale ou des douleurs osseuses secondaires à une atteinte métastatique. Puisque la maladie de Hodgkin peut envahir la moelle osseuse, l'un ou l'autre patient peut souffrir d'une anémie symptomatique ou une pancytopénie peut être découverte par hasard. Des syndromes neurologiques ou endocriniens paranéoplasiques compliquant un lymphome de Hodgkin ont été rapportés, mais ils sont rares.

### ● Diagnostic

Le diagnostic de lymphome de Hodgkin est fondé sur l'identification des cellules de HRS (fig. 11-1) ou des cellules de Hodgkin (ou les deux) dans un contexte cellulaire approprié



**Fig. 11-1. Lymphome hodgkinien de type sclérose nodulaire.** Ce cliché illustre un cas typique de la forme classique du lymphome avec sclérose nodulaire. On constate la présence des nombreuses cellules lacunaires, quelques cellules pathognomoniques de Hodgkin-Reed-Sternberg dans un environnement caractéristique de lymphocytes et d'éosinophiles. (Microphotographie du Dr Randy D. Gascoyne, British Columbia Cancer Agency.)

sur des coupes de tissu ganglionnaire ou provenant d'un organe extralymphatique, comme la moelle osseuse, un poumon ou un os. Une aspiration à l'aiguille fine n'est pas suffisante pour le diagnostic de la maladie de Hodgkin. Une biopsie à ciel ouvert et une coloration histochimique classique sont nécessaires au diagnostic et à l'identification sans équivoque du sous-type histologique. L'immunohistochimie peut s'avérer utile dans les cas difficiles ou pour la distinction de sous-types particuliers comme le lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes et le lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire. Dans le lymphome de Hodgkin classique, les grandes cellules de HRS dispersées dans le tissu sont multinucléées ou ont un grand noyau polyploïde. On peut aussi observer des cellules mononucléées, similaires aux cellules habituelles polylobées ou multinucléées, mais dont le seul gros noyau contient un nucléole prédominant, ainsi que des cellules lacunaires, qui sont des variantes des cellules de HRS à cytoplasme abondant dont la rétraction est un artefact dû à la fixation au formol. Les rares cellules de HRS sont généralement mélangées à des lymphocytes polyclonaux, à des éosinophiles, des neutrophiles, des plasmocytes, des fibroblastes et des histiocytes. Récemment, on a montré que la présence de nombreux macrophages signifiait une résistance plus forte au traitement. Parfois, des granulomes se forment avec une contribution histiocytaire importante.

Le lymphome de Hodgkin peut généralement être classé dans l'un des cinq sous-types bien décrits (tableau 11-1). La reproductibilité des distinctions entre ces sous-types a été confirmée par la classification actuelle des néoplasmes lymphoïdes, largement acceptée, proposée par l'Organisation mondiale de la Santé. Avec l'ajout de la nouvelle catégorie de lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes, ce système récent de classification permet l'identification fiable du lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire comme entité distincte. Le sous-type le plus courant est le nodulaire sclérosant, qui présente des bandes caractéristiques de sclérose entourant des nodules composés des cellules typiques de HRS mélangées habituellement à d'autres cellules réactives et inflammatoires.

**Tableau 11-1 Classement des sous-types de lymphome de Hodgkin par l'Organisation mondiale de la santé**

Nom du sous-type	Fréquence (%)*
Lymphome hodgkinien classique	
Scléronodulaire	70
Riche en lymphocytes	3
À cellularité mixte	10
À déplétion lymphocytaire	1
Lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire	7
Lymphome hodgkinien non classifiable	9

\* Fréquence fondée sur tous les nouveaux cas (N = 1043) observés en Colombie britannique depuis janvier 1998, date à laquelle la catégorie de lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes a été bien établie.

L'immunophénotype des cellules néoplasiques dans la maladie de Hodgkin permet l'identification de sous-types particuliers. Typiquement, les cellules de HRS sont porteuses de CD30 (80 à 100 % des cas), de CD15 (75 à 85 % des cas) et de BSAP (*B-cell-specific activating protein*), le produit du gène *PAX5* (> 90 % des cas). Souvent, pourtant, seule une minorité de cellules malignes sont positives pour les marqueurs CD15 et BSAP. CD20, un marqueur généralement fiable de la lignée lymphocytaire B, est positif dans 40 % des cas de lymphome de Hodgkin classique, mais en général seulement dans une minorité de cellules, et la coloration peut être faible. En revanche, le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire est presque toujours fortement positif pour CD20 et pour les marqueurs spécialisés des lymphocytes B, CD79a et CD45, mais il est négatif pour CD30 et CD15. Enfin, le lymphome à grandes cellules anaplasiques (chapitre 10) est négatif pour CD15, CD20, CD79a, mais souvent positif pour ALK (*anaplastic lymphoma kinase*).

#### Diagnostic différentiel

Selon le site d'origine et les symptômes associés, le diagnostic différentiel de la maladie de Hodgkin doit pouvoir distinguer le lymphome de Hodgkin d'un lymphome non hodgkinien (chapitre 10), de tumeurs des cellules germinales (chapitre 25), d'un thymome, de la sarcoïdose et de la tuberculose. Cependant, le diagnostic spécifique est posé facilement par un hématopathologiste expérimenté auquel une biopsie sera confiée. Un tel prélèvement au début de la prise en charge d'un patient porteur d'adénopathies, en particulier médiastinales, permet souvent de gagner du temps, d'éviter les examens inutiles et de poser un diagnostic précoce.

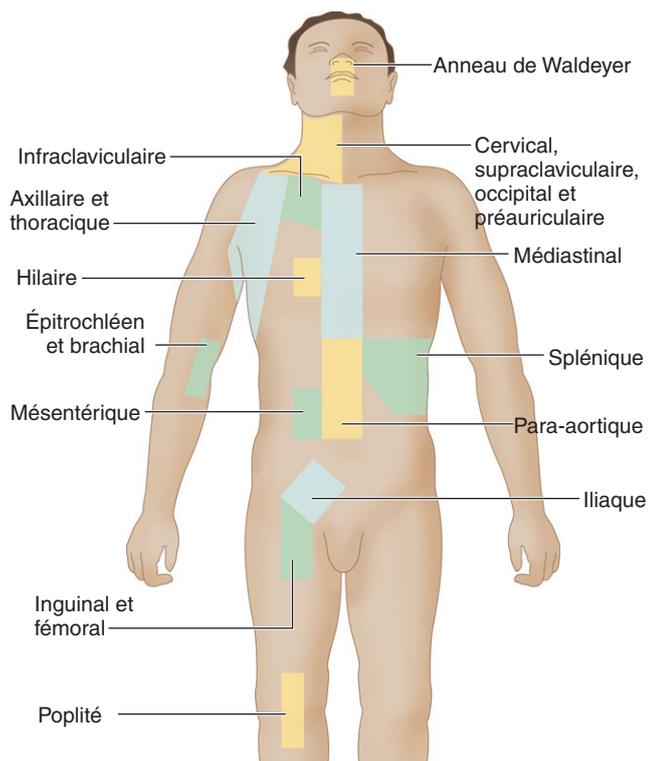
Avec la tomodensitométrie (TDM) et des procédés biopsiques adéquats donnant accès à des ganglions hypertrophiques thoraciques ou abdominaux, le diagnostic de lymphome de Hodgkin s'avère rarement difficile. L'immunophénotypage permet de distinguer la maladie de Hodgkin d'autres maladies. Par exemple, le lymphome à cellules B riche en cellules T (chapitre 10) se distingue d'un lymphome de Hodgkin classique en étant CD30 et CD15 négatif, mais positif pour CD20 et CD45. Cependant, il peut ressembler au lymphome de Hodgkin (chapitre 10) nodulaire à prédominance lymphocytaire parce que les affections sont négatives pour CD30 et CD15, mais positives pour CD45. Pour les distinguer, il faut alors se concentrer sur l'aspect histologique des cellules néoplasiques. En fait, la combinaison de l'immunohistopathologie pratiquée par un hématopathologiste compétent et de l'examen clinique a pratiquement éliminé les difficultés du diagnostic différentiel. Les problèmes surviennent surtout lorsque l'on ne dispose pour le diagnostic que de prélèvements incorrects ou mal préparés.

#### Stadification

##### Examen clinique

Compte tenu de sa tendance à se propager de manière ordonnée, le plus souvent à partir des ganglions lymphatiques impliqués initialement, le stade de la maladie de

Hodgkin peut être défini par une simple imagerie et les tests de laboratoire habituels (fig. 11-2 et tableau 11-2).



**Fig. 11-2. Définition anatomique des régions ganglionnaires pour la stadification de la maladie de Hodgkin.** (Source : Kaplan HS, Rosenberg SA. *The treatment of Hodgkin's disease*. Med Clin North Am. 1966; 50 : 1591-1610.)

**Tableau 11-2 Tests requis pour la stadification du lymphome hodgkinien**

Anamnèse complète à la recherche de symptômes B (fièvre, perte de poids, sueurs nocturnes) ou d'autres symptômes suggestifs d'une maladie avancée Examen physique à la recherche d'adénopathies ou d'une organomégalie Hémogramme Créatinine sérique, phosphatase alcaline, lactate déshydrogénase, bilirubine, électrophorèse des protéines et taux d'albumine sérique Radiographies thoraciques, face et profil Tomodensitométrie du cou, du thorax, de l'abdomen et du bassin Certains tests ne sont requis que pour des manifestations spécifiques	
Manifestations ou stades de l'affection	Test
Symptômes B ou nombre de GB < 4,0 × 10 <sup>9</sup> /l, Hb < 120 g/l (femmes) ou 130 g/l (hommes) ou plaquettes < 125 × 10 <sup>9</sup> /l	Ponction et biopsie de la moelle osseuse
Stade IA ou IIA avec ganglions cervicaux supérieurs (suprahyoïdiens)	Examens ORL
GB = globules blancs; Hb = hémoglobine; ORL = otorhinolaryngologie.	

L'évaluation doit commencer par une anamnèse complète à la recherche de signes de localisation, tels que des douleurs osseuses, ou de symptômes généraux comme fièvre, perte de poids ou sueurs nocturnes. Les antécédents peuvent aussi révéler des comorbidités dont on devra tenir compte dans la programmation thérapeutique. L'examen physique peut repérer les adénopathies ou une organomégalie.

**Tests de laboratoire**

Les tests de laboratoire doivent comprendre une numération des cellules sanguines, une vitesse de sédimentation, une évaluation des fonctions hépatique et rénale, un dosage de l'albumine sérique, une électrophorèse des protéines sériques et les tests sérologiques de l'hépatite B. En cas d'anomalies des enzymes hépatiques, il faut rechercher une éventuelle hépatite C et, si les antécédents indiquent un risque accru ou si les sites de la maladie sont inhabituels, on recherchera les anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Une ponction ou une biopsie médullaire n'est utile que pour une minorité de patients atteints de symptômes généraux (symptômes B) ou ceux dont le nombre de cellules sanguines est inférieur à la norme au moment du diagnostic.

**Imagerie**

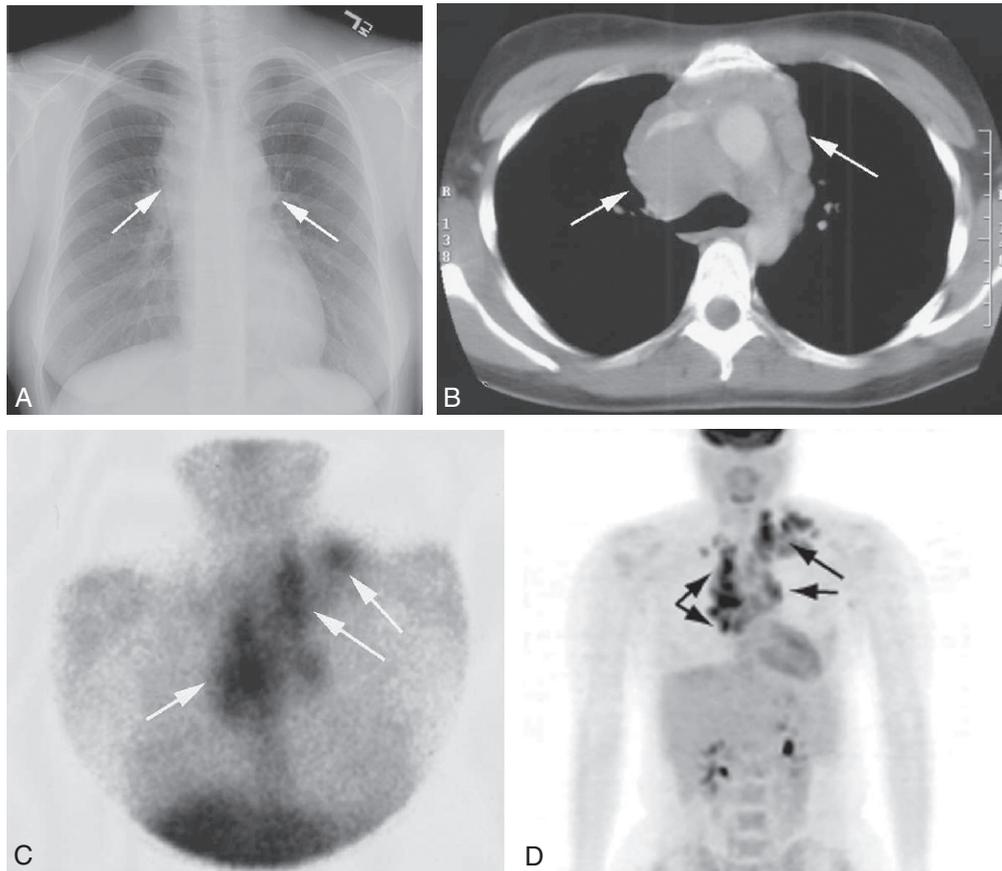
Les techniques d'imagerie permettant d'évaluer le lymphome de Hodgkin continuent à progresser (fig. 11-3). Tous les patients doivent subir une tomodensitométrie (TDM) avec produit de contraste du thorax, de l'abdomen et du bassin avec des coupes de 1 cm ou moins. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est parfois utile lorsque le degré d'invasion dans les os ou les tissus mous doit être déterminé avec précision ou pour un patient chez qui un agent de contraste intraveineux est absolument contre-indiqué.

**Tomographie par émission de positons**

La tomographie par émission de positons (TEP) est plus sensible et spécifique que la TDM ou la scintigraphie au gallium à la fois pour la stadification et l'évaluation des masses résiduelles après traitement. Cependant, il n'est pas prouvé que l'ajout de la TEP aux tests habituels d'imagerie en vue de la stadification d'un lymphome de Hodgkin améliorera effectivement les résultats et l'on ignore encore si la TEP sera amenée à remplacer les autres procédés. Actuellement, la plus grande utilité de la TEP semble être l'évaluation des masses résiduelles pendant ou après le traitement prévu en sorte que la minorité de patients qui devrait recevoir une thérapie modifiée ou complémentaire, en particulier la radiothérapie, puisse être identifiée.

**Système de stadification**

Le système de stadification d'Ann Arbor avec la modification Cotswold (tableau 11-3) classe les patients en quatre stades. Les trois premiers indiquent l'étendue de la maladie ganglionnaire (voir fig. 11-2) : stade I, une seule zone nodale; stade II, deux ou plusieurs zones nodales mais toujours d'un seul côté du diaphragme; stade III, maladie



**Fig. 11-3. Imagerie du lymphome de Hodgkin.** Maladie de Hodgkin massive comme on le voit sur le cliché thoracique (A), la tomodensitométrie (TDM) thoracique (B), la scintigraphie au gallium (C) et la tomographie par émission de positons (TEP) (D). Les flèches indiquent les sites de la maladie. Noter que la TEP et la TDM fournissent des informations plus détaillées que la radiographie thoracique et la scintigraphie au gallium.

**Tableau 11-3 Système de stadification du lymphome de Hodgkin d'Ann Arbor modifié**

Stade	Extension de la maladie
I	Un seul foyer ganglionnaire (I) ou extralymphatique (I <sub>E</sub> )
II	Deux ou plusieurs régions ganglionnaires du même côté du diaphragme (II), ou une extension locale extralymphatique en plus d'une ou de plusieurs régions ganglionnaires, du même côté du diaphragme (II <sub>E</sub> )
III	Régions ganglionnaires des deux côtés du diaphragme (III); peuvent être accompagnées d'une extension extralymphatique locale (III <sub>E</sub> )
IV	Atteinte diffuse d'un ou de plusieurs organes ou de sites extralymphatiques
A	Pas de symptômes « B »
B	Présence d'au moins un des symptômes suivants :
	Amaigrissement inexpliqué > 10 % durant les 6 mois précédant la stadification
	Fièvre récurrente inexpliquée > 38 °C
	Sueurs nocturnes récurrentes

nodale s'étendant des deux côtés du diaphragme. Dans ce système, la rate et le tissu lymphoïde formant l'anneau de Waldeyer comptent, chacun, pour un site nodal. Le stade IV est réservé à une maladie extranodale, c'est-à-dire, en pratique, une atteinte médullaire, pulmonaire, osseuse ou hépatique. Un lymphome de Hodgkin dans tout autre site extranodal devrait faire douter du diagnostic ou inciter à rechercher une infection par le VIH.

Une maladie est dite massive lorsque le plus grand diamètre de la tumeur dépasse 10 cm ou, en cas de masse médiastinale, lorsque son diamètre transversal excède un tiers du plus grand diamètre transversal transthoracique. La TDM a rendu obsolète le recours au rapport de la masse médiastinale, et l'on fait mieux de réserver l'adjectif *massive* à une tumeur dont le diamètre le plus grand dépasse 10 cm.

Une lésion dite E désigne une expansion extranodale du lymphome de Hodgkin limitée à un champ pouvant raisonnablement être irradié. Après la stadification, les patients sont répartis en deux groupes, selon qu'ils présentent ou non des symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids).

## Traitement

Au cours des 60 dernières années, le lymphome de Hodgkin, qui était presque systématiquement mortel, a été transformé en une maladie généralement guérissable. Ce succès remarquable a créé un paradigme sur lequel repose en grande partie la thérapie oncologique moderne. Les principes qui sous-tendent les modalités du traitement combiné et de la polychimiothérapie, les piliers du traitement actuel bénéfique de nombreuses tumeurs malignes, ont d'abord démontré leur efficacité sur le lymphome de Hodgkin. L'implication essentielle d'une équipe multidisciplinaire, comprenant des anatomopathologistes, des spécialistes de l'imagerie diagnostique, des oncologues médicaux et des radiothérapeutes, des infirmières ainsi que du personnel de soutien, a servi de modèle pour tous les cancers. La nécessité de trouver un équilibre entre l'intensité, donc la toxicité, du traitement initial et le risque de complications tardives pénibles, parfois mortelles, a fait prendre conscience de l'importance des perspectives à long terme.

D'un point de vue thérapeutique pratique, on distingue les patients au stade III ou IV, atteints d'une tumeur massive ou de symptômes B, dont la maladie est dite avancée, des patients qui ne présentent pas ces caractéristiques et dont la maladie est dite limitée. En Europe, les patients atteints de maladie limitée sont classés en plus selon les résultats favorables ou défavorables, mais les taux de guérison pour tous les patients au stade IA ou IIA, sans tumeur massive (maladie limitée), dépassent 90 à 95 %. Cependant, pour les patients atteints d'une maladie avancée, des indicateurs indépendants de la progression doivent être pris en compte : sexe, âge, stade, taux d'hémoglobine, nombre de globules blancs, nombre de lymphocytes et taux d'albumine sérique (tableau 11-4). Sur la base de résultats obtenus dans les années 1980, 80 % des patients avec moins de quatre facteurs ont eu une survie sans progression de 70 %, mais pour les 20 % qui avaient quatre facteurs ou plus, le taux de survie sans progression est tombé à moins de 50 %. Cependant, les doses administrées faisant l'objet de plus d'attention, des résultats plus récents indiquent que les survies dans ces deux groupes atteignent respectivement 80 % et 60 %. Un plan simple de traitement pour 90 % des patients chez qui la maladie de Hodgkin est diagnostiquée entre l'âge de 16 et 70 ans peut être fondé sur le stade clinique, la présence de symptômes B et la taille de la plus grande masse tumorale (tableau 11-5).

**Tableau 11-4 Taux de progression en 5 ans chez des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin à un stade avancé**

Nombre de facteurs*	Fréquence (%)	Pourcentage de survie sans progression à 5 ans
0-3	81	70
4-7	19	47

\* Genre masculin, âgé de plus de 45 ans, stade IV, taux d'hémoglobine inférieur à 10,5 g/dl, nombre de globules blancs supérieur à 15000/ml, nombre de lymphocytes inférieur à 600/ml ou moins de 8 % du nombre de globules blancs ou taux d'albumine sérique inférieur à 4 g/dl.

**Tableau 11-5 Plan de traitement pour les adultes atteints de lymphome de Hodgkin**

Stade	Pronostic	Traitement
IA ou IIA, pas de tumeur massive*		ABVD <sup>†</sup> ×4 si RC après 2 cures ou ABVD ×2 + IRR <sup>‡</sup>
IB, IIB, ou tout stade III ou IV ou tumeur massive, tout stade	≤ 3 facteurs aggravants <sup>†</sup>	ABVD <sup>†</sup> jusqu'à 2 cures après une RC (minimum 6, maximum 8)
	≥ 4 facteurs aggravants <sup>†</sup>	BEACOPP <sup>‡</sup> intensifié

\* « Massive » qualifie une tumeur dont le plus grand diamètre de toute masse unique atteint ou dépasse 10 cm.

<sup>†</sup> Voir la note du tableau 11-4.

<sup>‡</sup> Voir le texte consacré aux médicaments de chaque protocole. La dose optimale doit être individualisée.

RC = réponse complète; IRR = irradiation de la région touchée.

## Traitement d'un lymphome de Hodgkin à un stade limité

Plus de 95 % du tiers des patients chez qui le lymphome de Hodgkin a été diagnostiqué à un stade limité peuvent être guéris quels que soient le site de développement, la présence de la maladie au-dessus ou en dessous du diaphragme ou le sous-type histologique. Le défi est d'atteindre cet objectif avec un traitement dont la toxicité et le coût sont aussi faibles que possible.

Deux cures de chimiothérapie ABVD (adriamycine [doxorubicine], bléomycine, vinblastine et dacarbazine) suivies d'irradiation des champs impliqués guérissent près de 95 % des patients atteints d'une maladie limitée et éliminent presque complètement le risque de stérilité, de ménopause prématurée et de leucémie, et minimisent la toxicité cardiopulmonaire<sup>1-3</sup>. En cas de lymphome de Hodgkin à un stade limité, la chimiothérapie sous forme de traitement combiné élimine la maladie subclinique et permet l'application d'une irradiation moins étendue. Toutefois, les maladies cardiovasculaires et les tumeurs secondaires, étroitement liées à l'irradiation, sont responsables en grande partie de la mortalité à long terme des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin à un stade limité. Dans un essai randomisé qui a comparé quatre à six cures de chimiothérapie ABVD seule à l'irradiation soit seule, soit associée à deux cures de chimiothérapie ABVD, l'utilisation de la chimiothérapie seule s'est avérée donner des résultats équivalents à ceux obtenus par irradiation en termes de survie sans complications et de survie globale, bien que le traitement par irradiation ait amélioré légèrement la survie sans progression<sup>4</sup>. Un suivi plus long sera nécessaire pour vérifier si l'objectif de réduction des complications cardiovasculaires et des cancers secondaires a été atteint. Cette étude suggère que plus de 90 % des patients atteints de lymphome de Hodgkin à un stade limité peuvent être traités par quatre à six cures d'ABVD seules; pour la minorité dont le lymphome n'a pas régressé complètement après deux cures, la TEP étant probablement le meilleur moyen de le savoir, une irradiation complémentaire pourrait être optimale.

### Traitement du lymphome de Hodgkin à un stade avancé

Dans le lymphome de Hodgkin à un stade avancé (stades IIIA, IIIB, IVA et IVB), ABVD et MOPP (méchloréthamine, Oncovin® [vincristine], procarbazine et prednisone)/ABVD sont supérieurs à MOPP seul en termes de survie sans progression. Aujourd'hui, ABVD est le traitement le plus largement utilisé en cas de stade avancé. L'ajout de radiothérapie améliore significativement la survie sans progression à 10 ans, mais il n'améliore pas la survie globale, car il provoque beaucoup plus de décès non liés au lymphome. Même l'ajout de la radiothérapie quand la rémission est complète après chimiothérapie n'a aucun impact significatif. Les effets néfastes à long terme de la radiothérapie et son incapacité d'améliorer la survie globale semblent l'emporter sur les avantages pour le patient habituel dont la maladie est à un stade avancé. Puisque la TEP peut faire la distinction entre la fibrose résiduelle persistante et le lymphome, elle fournit le moyen de sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'une radiothérapie localisée.

Des protocoles récemment élaborés pour les patients atteints de lymphome de Hodgkin avancé sont le Stanford V (doxorubicine, vinblastine, méchloréthamine, étoposide, vincristine, bléomycine et prednisone) et BEACOPP intensifié (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone et procarbazine) (voir [tableau 11-5](#)). Comme décrit à l'origine, les deux incluent une irradiation après la chimiothérapie des sites de masse tumorale initiale ou résiduelle ( $\geq 5$  cm). Bien que les résultats initiaux aient semblé très prometteurs, des résultats récents indiquent que le protocole de Stanford V n'est pas plus efficace que l'ABVD standard<sup>5</sup>. Lors d'un suivi sur une durée médiane de 6,9 ans, la survie globale et sans progression s'est avérée meilleure avec le protocole BEACOPP combiné avec la radiothérapie qu'avec le protocole COPP/ABVD avec radiothérapie, en dépit d'un taux plus élevé de toxicité hématologique et de stérilité<sup>6</sup>.

En face d'un lymphome de Hodgkin à un stade avancé, on doit tenir compte du fait qu'environ 50 % des patients qui ne sont pas guéris par une première chimiothérapie peuvent être traités efficacement par chimiothérapie à haute dose et/ou irradiation suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CHD/ACSH). Ainsi, pour les 80 % de patients avec zéro à trois facteurs pronostiques défavorables à la présentation, qui ont 75 % de chances de guérison avec une première chimiothérapie, la prise en charge la plus courante est de commencer par le protocole ABVD. Pour les 20 % de ces patients à faible risque chez qui un lymphome progressif se développe malgré un premier traitement primaire, il faut proposer une CHD/ACSH. Une telle stratégie restreint les applications d'un traitement intensif, de toxicité et de coût élevés, à une minorité de patients dont la maladie l'exige. En revanche, pour les 20 % des patients atteints d'une maladie à risque élevé qui ont quatre ou plusieurs facteurs défavorables et seulement une probabilité de 60 % de guérison avec une première chimiothérapie, un traitement initial plus intense avec le protocole BEACOPP est raisonnable.

### Traitement du lymphome de Hodgkin réfractaire ou récidivant

La CHD/ACSH est devenue le traitement établi pour la plupart des patients dont le lymphome de Hodgkin persiste ou réapparaît,

malgré une première chimiothérapie<sup>7</sup>. Toutefois, la mortalité liée au traitement, la forte toxicité et le coût élevé obligent à réserver cette thérapie aux patients chez qui elle augmente nettement les chances de guérison par rapport aux autres traitements; il s'agit de patients dont la maladie progresse pendant, ou dans les 3 mois suivant, une polychimiothérapie initiale (lymphome de Hodgkin réfractaire) et de ceux qui récidivent plus de 3 mois après la polychimiothérapie (rechute du lymphome de Hodgkin). Pour les lymphomes en rechute, la controverse demeure, cependant, pour deux sous-groupes : les patients qui rechutent uniquement dans les ganglions lymphatiques impliqués à l'origine, mais non irradiés et sans symptômes B ou extension extranodale, qui peuvent atteindre un taux de guérison de 40 à 50 % après irradiation d'un large champ; et les patients qui rechutent sans symptômes B plus de 1 an après la fin de la première chimiothérapie, qui peuvent atteindre jusqu'à un taux de guérison de 30 à 40 % grâce à une chimiothérapie supplémentaire avec ou sans irradiation. Toutefois, même dans ces deux sous-groupes, une survie à 10 ans sans maladie peut être obtenue dans jusqu'à 80 % des cas après CHD/ACSH. Ainsi, les données suggèrent que le traitement standard pour les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin progressif après une chimiothérapie primaire pour un stade avancé devrait être une CHD/ACSH quelles que soient les caractéristiques de la rechute.

La CHD/ACSH devrait être réservée aux patients qui ont un lymphome progressif après une première chimiothérapie, car les essais randomisés de CHD/ACSH pour des patients en rémission complète ou partielle après une première chimiothérapie pour un lymphome de Hodgkin avancé ne montrent pas d'amélioration des résultats<sup>8</sup>.

### Traitement des complications

#### *Suivi et complications tardives du traitement*

La plupart des adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin guérissent et ne souffrent à long terme que de peu d'effets toxiques liés au traitement. Toutefois, le risque d'effets tardifs, certains étant prévisibles alors que d'autres, plus rares, le sont moins, justifient un suivi attentif, mais non envahissant, et des interventions sélectives ([tableau 11-6](#)). À la fin du traitement, les sites initiaux du lymphome doivent être réexaminés de manière approfondie afin que les mesures de base post-traitement puissent être assurées. Les patients doivent être suivis par un spécialiste compétent en thérapie du lymphome, de préférence tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, ensuite chaque année. Les patients doivent être fortement encouragés à s'abstenir de fumer, à se soumettre régulièrement à des examens soigneux des seins et de la peau et à se faire vacciner contre la grippe chaque année, contre le pneumocoque au moment du diagnostic et 5 ans après le traitement, et contre la diphtérie et le tétanos tous les 10 ans. Les patients qui ont subi une radiothérapie de la tête ou du cou doivent suivre un programme strict de prophylaxie dentaire en raison des effets délétères d'une diminution de la sécrétion de salive; il faut également doser la thyroïdostimuline (TSH) chaque année en raison d'un risque de 50 % d'hypothyroïdie.

#### *Problèmes particuliers de la prise en charge du lymphome de Hodgkin*

**Lymphome de Hodgkin pendant la grossesse.** Entre 0,5 et 1,0 % des cas de lymphome de Hodgkin surviennent durant

**Tableau 11-6 Suivi après un premier traitement réussi de lymphome hodgkinien**

Risque/ problème	Incidence/réponse
Récidive	Dix à 30 % des patients souffrent de rechutes. Il faut prêter une attention particulière aux sites ganglionnaires, surtout s'ils ont déjà été impliqués dans la maladie et ne sont pas traités par radiothérapie. De nouveaux symptômes focaux persistants, comme des douleurs osseuses, doivent être étudiés au moyen d'imagerie et d'examen de laboratoire appropriés.
Caries	Une irradiation cervicale ou oropharyngée peut inhiber la salivation. Les patients doivent se soumettre à des soins dentaires réguliers et doivent tenir au courant leur dentiste de ces antécédents d'irradiation.
Hypothyroïdie	Après irradiation thyroïdienne par faisceau externe à des doses suffisantes pour guérir un lymphome de Hodgkin, au moins 50 % des patients finissent par devenir hypothyroïdiens. Chez tous les patients qui ont été exposés à une irradiation cervicale, il faut effectuer un dosage annuel de la TSH. Les patients dont le taux est élevé doivent être traités à vie par la thyroxine en doses suffisantes pour ramener la TSH à une valeur normale basse.
Stérilité	La cure ABVD ne provoquerait pas de dommages gonadiques irrémédiables, bien qu'une oligospermie temporaire ou des menstruations irrégulières puissent persister pendant 1 à 2 ans après le traitement. Une irradiation directe ou de proximité du tissu gonadique peut causer une stérilité, une aménorrhée ou une ménopause prématurée, mais ces effets indésirables surviennent rarement avec les techniques d'irradiation actuelle du lymphome de Hodgkin. En général, des femmes dont les règles persistent sont fertiles, mais pour les hommes, seule une analyse du sperme peut donner une réponse correcte.
Néoplasmes secondaires	Bien que rares, certaines tumeurs secondaires se développent avec une fréquence accrue chez les patients qui ont été traités pour un lymphome de Hodgkin : leucémie myéloïde aiguë; cancer de la thyroïde, du sein, du poumon, du col utérin, de la partie supérieure de l'intestin et mélanome. Il convient d'être « vigilant » envers ces tumeurs pour le reste de la vie du patient, car leur période d'induction peut être longue.

ABVD = doxorubicine (Adriamycine®), bléomycine, vinblastine et dacarbazine; TSH = thyroïdostimuline.

une grossesse. Dans ce cas, il est presque toujours possible de le garder sous contrôle et de mener la grossesse à terme.

Les tests habituels de stadification (voir [tableau 11-2](#)) doivent être appliqués, mais l'imagerie nécessitant des rayonnements doit être minimale. Par exemple, une échographie abdominale

peut identifier une tumeur rétropéritonéale, et une radiographie thoracique postéro-antérieure unique, avec un blindage correct, permet le repérage d'une masse médiastinale.

Chez plus de 50 % des patientes, la grossesse peut aboutir sans aucun traitement du lymphome. Si une maladie symptomatique ou progressive se développe, une chimiothérapie systémique peut être donnée durant le deuxième et le troisième trimestres avec un risque très faible de nuire au fœtus. Une option intéressante est une monothérapie intermittente à la vinblastine, à la plus faible dose capable de contrôler les symptômes jusqu'à l'accouchement. Ensuite, on appliquera une polychimiothérapie complète en six à huit cures.

#### **Lymphome de Hodgkin et syndrome d'immunodéficience acquise.**

Chez les patients infectés par le VIH, l'incidence du lymphome de Hodgkin est augmentée jusqu'à cinq à dix fois; celui-ci se manifeste différemment et son évolution naturelle est plus agressive. Chez les personnes séropositives, il est presque toujours associé à l'EBV, présent dans les cellules de Hodgkin-Reed-Sternberg. En histologie, la cellularité est beaucoup plus souvent de type mixte ou pauvre en lymphocytes. La maladie se développe le plus souvent dans des sites extranodaux, en particulier la moelle osseuse. Plus de 80 % des patients ont une maladie au stade avancé, et la plupart des patients souffrent de symptômes B.

Les patients sont sujets à des infections opportunistes, et l'interaction des agents chimiothérapeutiques avec d'autres médicaments peut compromettre la tolérance au traitement. Le meilleur traitement combine les médicaments antirétroviraux hautement actifs avec de vigoureux soins de soutien par des agents antiherpétiques et antifongiques, avec des facteurs de croissance stimulant les neutrophiles ainsi qu'avec la polychimiothérapie habituelle. Dans la mesure où elles sont associées à des soins de soutien appropriés, des cures comme l'ABVD peuvent s'avérer efficaces. Cependant, on doit s'attendre à une plus grande toxicité et à un taux de guérison nettement plus faible que dans la population non infectée par le VIH. La médiane de survie est généralement de 3 à 4 ans.

#### **Lymphome de Hodgkin chez les personnes âgées.**

Chez les patients âgés atteints d'un lymphome de Hodgkin, les résultats thérapeutiques sont moins efficaces. Par exemple, le taux de survie globale à 5 ans, qui est de 80 % chez les patients de moins de 65 ans, tombe à moins de 50 % chez ceux âgés de plus de 65 ans. Les explications sont notamment le stade plus avancé au moment du diagnostic, les comorbidités, un diagnostic tardif, une stadification incomplète, les difficultés d'application des protocoles thérapeutiques et du maintien des doses nécessaires.

Il est à noter que, lorsque des patients âgés supportent une chimiothérapie aux doses semblables à celles qui sont utilisées chez des plus jeunes, on peut obtenir des résultats équivalents. La meilleure démarche thérapeutique pour les patients âgés est de tenter de les traiter comme les plus jeunes et, si nécessaire, en y ajoutant des soins de soutien vigoureux et des facteurs de croissance des neutrophiles afin que les doses requises puissent être atteintes sans trop de risques. Pour les patients souffrant déjà d'une maladie pulmonaire ou cardiaque, il peut être nécessaire de réduire ou d'éliminer respectivement la bléomycine ou la doxorubicine.

### ● Directions futures

Les profils d'expression polygénique et l'identification des polymorphismes génétiques associés à des tumeurs malignes spécifiques devraient permettre une meilleure compréhension de la genèse moléculaire des lymphomes de Hodgkin et non hodgkiniens. Des agents thérapeutiques qui visent plus spécifiquement les cellules malignes de Hodgkin-Reed-Sternberg, par exemple un anticorps dirigé contre l'antigène CD30 et couplé à une toxine cellulaire, pourraient améliorer les résultats thérapeutiques.

### Références

1. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma : results of the HD8 trials of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; **21** : 3601–8.
2. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease : long-term results. *J Clin Oncol* 2004; **22** : 2835–41.
3. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; **363** : 640–52.
4. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma : National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; **23** : 4634–42.

5. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, et al. Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma : United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol* 2009; **27** : 5390–6.
6. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma : 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009; **27** : 4548–54.
7. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease : a randomised trial. *Lancet* 2002; **359** : 2065–71.
8. Federico M, Bellei M, Brice P, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. *J Clin Oncol* 2003; **21** : 2320–5.

### Lectures suggérées

- Armitage JO. Current concepts : early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; **363** : 653–62. *Revue.*
- Farrell K, Jarrett RF. The molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *Histopathology* 2011; **58** : 15–25. *Revue.*
- Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin lymphoma across the age spectrum : epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol* 2010; **20** : 30–44. *Il y est question des différences dans l'épidémiologie et la biologie de la maladie, ainsi que de nouvelles tentatives de stratification pronostique et thérapeutique à la lumière du fort gradient d'âge dont dépend la santé des patients atteints de lymphome de Hodgkin.*
- Steidl C, Lee T, Shah SP, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; **362** : 875–85. *Par une étude histochimique des macrophages infiltrant la tumeur, il est possible de prévoir l'issue de la maladie.*

# Dyscrasies plasmocytaires

S. Vincent Rajkumar

(Chapitre 193, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## ● Introduction

Les dyscrasies plasmocytaires sont des maladies néoplasiques, ou potentiellement néoplasiques, liées à la prolifération clonale de plasmocytes sécrétant d'immunoglobulines (tableau 12-1). Elles se caractérisent par la sécrétion de protéines immunologiquement homogènes (monoclonales) qui apparaissent en électrophorèse sous la forme de bandes discrètes correspondant à des immunoglobulines intactes ou incomplètes. Ces immunoglobulines monoclonales sont appelées communément protéines M, protéines myélomateuses ou paraprotéines.

Les syndromes associés aux dyscrasies plasmocytaires et aux protéines monoclonales comprennent la gammopathie monoclonale de signification indéterminée, le myélome multiple, la maladie de Waldenström, la cryoglobulinémie et l'amylose primaire (voir tableau 12-1). Parfois, les complexes hémoglobine-haptoglobine, conséquences d'une hémolyse, une forte augmentation de la transferrine en cas d'anémie ferriprive ou une augmentation du taux de fibrinogène, peuvent simuler, à l'électrophorèse du sérum, une immunoglobuline monoclonale.

## Immunoglobulines sériques

Les immunoglobulines sont constituées de deux chaînes lourdes (H [*heavy*]) de même classe et sous-classe et de deux chaînes légères (L) de même type. Les chaînes lourdes sont désignées par des lettres grecques :  $\gamma$  pour les immunoglobulines G (IgG),  $\alpha$  pour les immunoglobulines A (IgA),  $\mu$  pour les immunoglobulines M (IgM),  $\delta$  pour les immunoglobulines D (IgD), et  $\epsilon$  pour les immunoglobulines E (IgE). Les types de chaînes légères sont kappa ( $\kappa$ ) et lambda ( $\lambda$ ). Sur la base des séquences d'acides aminés, on distingue, dans les chaînes lourdes et légères, des régions « constantes » et « variables ». Chaque classe d'immunoglobuline est définie par une série de déterminants antigéniques (ou épitopes) dans les régions constantes des chaînes lourdes ( $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$ ) et les deux grands types de chaînes légères ( $\kappa$  et  $\lambda$ ). Les séquences d'acides aminés dans les régions variables de la molécule d'immunoglobuline correspondent aux sites de liaison de l'anticorps à l'antigène.

Dans la majorité des dyscrasies clonales plasmocytaires, des molécules d'immunoglobulines intactes sont sécrétées sous forme de protéines monoclonales (M). Chez certains patients, cependant, l'expression de la chaîne lourde est

complètement abolie, et seules les chaînes légères monoclonales (protéines de Bence-Jones) sont sécrétées. Moins souvent encore, les chaînes lourdes seules sont sécrétées ; on parle alors de maladie des chaînes lourdes (MCL). De rares patients atteints de myélome multiple sécrètent des immunoglobulines non identifiables (myélome non sécrétant).

## Identification des protéines monoclonales

L'électrophorèse des protéines du sérum et de l'urine détecte une protéine M sous forme d'un pic étroit (comme un clocher) en densitométrie ou comme une bande discrète et dense en gel d'agarose (fig. 12-1). L'électrophorèse permet également la quantification des protéines M. Les chaînes légères monoclonales (protéïnémie de Bence-Jones) sont rarement détectables en électrophorèse sérique, mais sont facilement détectées par électrophorèse de l'urine, qui doit être recueillie durant 24 heures.

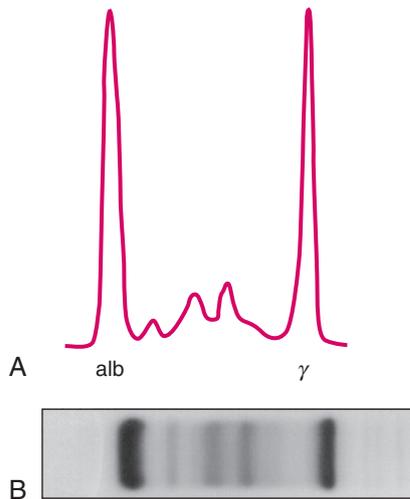
Quand un pic ou une bande a été détecté à l'électrophorèse, une immunofixation du sérum et de l'urine est réalisée pour l'identification de la classe de chaîne lourde et du type de chaîne légère de la protéine M. L'immunofixation est également un test plus sensible que l'électrophorèse, et devrait toujours être effectuée en conjonction avec l'électrophorèse lorsqu'un myélome ou des maladies connexes sont suspectées ; elle permet, en effet, la détection de petites protéines M difficilement repérables par électrophorèse. C'est particulièrement important en cas de myélome peu sécrétant, d'amylose primaire, de plasmocytome solitaire ainsi qu'après un traitement réussi de myélome multiple ou de macroglobulinémie. Dans ces cas, une petite protéine M peut être dissimulée dans les zones  $\beta$  ou  $\gamma$  normales de l'électrophorèse en gel et peut échapper au regard. Chez 5 % des patients, la gammopathie est biclonale, c'est-à-dire qu'une protéine M supplémentaire d'une classe d'immunoglobuline différente est présente.

Chez certains patients, la protéine M est spécifique d'un antigène. Les exemples comprennent l'actine, le dextran, la streptolysine O, des antigènes nucléaires, la riboflavine, le facteur de von Willebrand, la thyroglobuline, l'insuline, l'ADN double brin et des apolipoprotéines. La fixation du calcium par une protéine M peut produire une hypercalcémie sans conséquences symptomatiques ou pathologiques. On a également trouvé des protéines M qui lient des ions de cuivre ou de phosphate.

### Tableau 12-1 Troubles prolifératifs des plasmocytes

- I. Gammopathies monoclonales précancéreuses
  - A. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)
  - B. GMSI associée à une leucémie lymphoïde chronique ainsi qu'à un lymphome non hodgkinien
  - C. Gammopathies biclonales et triclonaux de signification indéterminée
  - D. Protéinurie Bence-Jones idiopathique et GMSI à chaînes légères
  - E. Myélome multiple indolent
- II. Gammopathies monoclonales malignes
  - A. Myélome multiple et néoplasies apparentées (IgG, IgA, IgD, IgE et chaînes légères libres)
    1. Myélome multiple symptomatique
    2. Leucémie à plasmocytes
    3. Myélome ostéosclérotique (y compris le syndrome POEMS)
    4. Plasmocytome solitaire de l'os
    5. Plasmocytome extramédullaire solitaire
  - B. Macroglobulinémie de Waldenström (IgM)
- III. Maladies des chaînes lourdes (MCL)
  - A. MCL- $\gamma$
  - B. MCL- $\alpha$
  - C. MCL- $\mu$
- IV. Cryoglobulinémie (types I, II et III)
- V. Amylose à chaînes légères d'immunoglobulines

Ig = immunoglobulines; POEMS = polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine M et lésions cutanées (*skin*).



**Fig. 12-1. Électrophorèse des protéines sériques montrant une protéine monoclonale (M).** **A.** Enregistrement densitométrique d'une électrophorèse en gel d'agarose d'un sérum contenant un composant monoclonal, qui se manifeste sous forme d'un grand pic, à base étroite et de mobilité  $\gamma$ . **B.** Tracé d'électrophorèse en gel d'agarose du sérum contenant le composant monoclonal (l'anode est à gauche), qui apparaît comme une bande dense et étroite dans la zone  $\gamma$ . (Source : Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al, eds. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 5th ed. Washington, DC : ASM Press; 1997 : 156, avec l'autorisation de l'American Society for Microbiology.)

Les protéines monoclonales doivent être distinguées d'un excès d'immunoglobulines polyclonales (présence, généralement limitée à la région  $\gamma$ , d'une ou de plusieurs classes de chaînes lourdes et des deux types de chaînes légères,  $\kappa$  et  $\lambda$ ), qui produisent un pic de base large ou une bande large

(fig. 12-2). De tels tracés électrophorétiques s'observent en cas d'infection ou d'inflammation chronique.

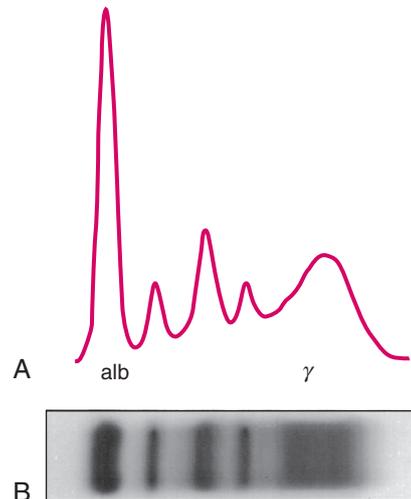
#### Détection des chaînes légères libres dans le sérum

Il est possible de doser dans le sérum des chaînes légères,  $\kappa$  et  $\lambda$ , dites « libres », c'est-à-dire ne faisant pas partie d'une immunoglobuline intacte. Un rapport anormal  $\kappa/\lambda$  (normes, 0,26 à 1,65) indique un excès d'un type de chaîne légère par rapport à l'autre, ce qui signifie une augmentation monoclonale de la chaîne correspondante. Le dosage des chaînes légères libres est plus sensible que l'électrophorèse ou l'immunofixation pour la détection des chaînes légères libres monoclonales et est utile pour le diagnostic des dyscrasies plasmocytaires et dans la stratification du risque.

### Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

#### ● Définition

Une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI; appelée anciennement *gammopathie monoclonale bénigne*) est une affection clonale de plasmocytes précancéreux, caractérisée par la présence d'une protéine M sérique chez des personnes qui n'ont pas de signes de myélome multiple, de macroglobulinémie, d'amylose ou d'une autre maladie connexe. La GMSI est définie par une concentration de protéine sérique M inférieure à 3 g/dl, moins de 10 % de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse et l'absence de lésions osseuses lytiques, d'anémie, d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale pouvant être attribuée à une dyscrasie plasmocytaire. La signification clinique principale



**Fig. 12-2. Électrophorèse des protéines sériques montrant une augmentation des immunoglobulines polyclonales.** **A.** Enregistrement densitométrique de l'électrophorèse en gel d'agarose d'un sérum avec augmentation des immunoglobulines polyclonales; celles-ci apparaissent comme un pic de base large et de mobilité  $\gamma$ . **B.** Tracé d'électrophorèse en gel d'agarose (l'anode est à gauche) du même sérum. La bande de droite est large et s'étend sur toute la zone  $\gamma$ . (Source : Rose NR, Conway de Macario E, Folds JD, et al, eds. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 5th ed. Washington, DC : ASM Press; 1997 : 156, avec l'autorisation de l'American Society for Microbiology.)

d'une GMSI est le risque à vie d'une transformation en un myélome ou un cancer connexe à un taux fixe, mais implacable, de 1 % par an.

● **Épidémiologie**

Plus de 50 % des patients chez lesquels une protéine M sérique est détectée ont une GMSI (fig. 12-3). La prévalence des GMSI dans la population générale augmente avec l'âge, passant d'environ 1 % chez les personnes de 50 à 60 ans à plus de 5 % après 70 ans. La prévalence ajustée selon l'âge est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, et deux fois plus élevée chez les Noirs que chez les Blancs.

● **Physiopathologie**

Une GMSI représente une expansion non cancéreuse, limitée, de plasmocytes monoclonaux. L'étiologie de la GMSI est inconnue, mais l'âge, le sexe masculin, des antécédents familiaux, l'immunosuppression et l'exposition à certains pesticides sont des facteurs de risque connus. On suppose qu'une infection, une inflammation ou d'autres stimuli antigéniques, agissant de concert avec le développement d'anomalies cytogénétiques dans les plasmocytes, sont les événements pathogéniques initiateurs chez la plupart des patients. Environ 50 % des GMSI sont associées à des translocations plasmocytaires impliquant le locus de la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH) sur le chromosome 14q32 (GMSI avec translocation IgH). Ces translocations IgH primaires impliquent généralement l'un des cinq locus chromosomiques suivants : la région 11q13 (*CCND1* [gène de la cycline D1]), 4p16.3 (*FGFR-3* et *MMSET*), 6p21 (*CCND3* [gène de la cycline D3]), 16q23 (*c-maf*) et 20q11 (*mafB*). Chez les 50 % restants, on ne trouve pas de translocations IgH, mais généralement une hyperdiploïdie (GMSI hyperdiploïde).

● **Manifestations cliniques**

La GMSI est asymptomatique et est généralement diagnostiquée fortuitement à l'occasion de tests de laboratoire. Elle

évolue vers un myélome multiple ou une affection maligne connexe à un taux d'environ 1 % par an. L'intervalle entre le moment de la détection de la protéine M et le diagnostic de la maladie grave varie de 1 à 32 ans (médiane, 10,6 ans) et le risque relatif par rapport à une population témoin est de 25 pour la transformation en myélome multiple, 8,4 en amylose primaire, 46 en macroglobulinémie de Waldenström, 2,4 pour le développement d'autres formes de lymphome non hodgkinien et de 8,5 pour un plasmocytome. Le risque relatif de leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'est pas augmenté. En outre, dans un faible pourcentage de patients, le taux de protéine M augmente à plus de 3 g/dl et/ou le pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse augmente à plus de 10 % sans progression vers un myélome manifeste ou d'une dyscrasie apparentée (myélome multiple couvant).

● **Diagnostic**

Une GMSI se différencie du myélome multiple et du myélome couvant par l'abondance de la protéine M, le pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse et la présence ou l'absence d'anémie, d'insuffisance rénale, d'une hypercalcémie ou de lésions ostéolytiques (tableau 12-2). Puisque l'anémie et l'insuffisance rénale sont relativement fréquentes dans la population âgée avec une GMSI, les causes de ces affections doivent être soigneusement recherchées par des examens de laboratoire adéquats. Par exemple, chez un patient anémique, des tests pour exclure une carence en fer, en vitamine B<sub>12</sub> ou en acide folique sont indiqués. Par exemple, en cas d'insuffisance rénale inexplicquée, une biopsie rénale peut s'avérer nécessaire. Seuls les patients avec des signes évidents d'une lésion d'un organe cible pouvant être attribuée directement à une dyscrasie plasmocytaire peuvent être considérés comme atteints de myélome ou d'un cancer apparenté.

En cas de myélome multiple ou de maladie de Waldenström, le taux des immunoglobulines autres que la protéine M, c'est-à-dire les immunoglobulines normales

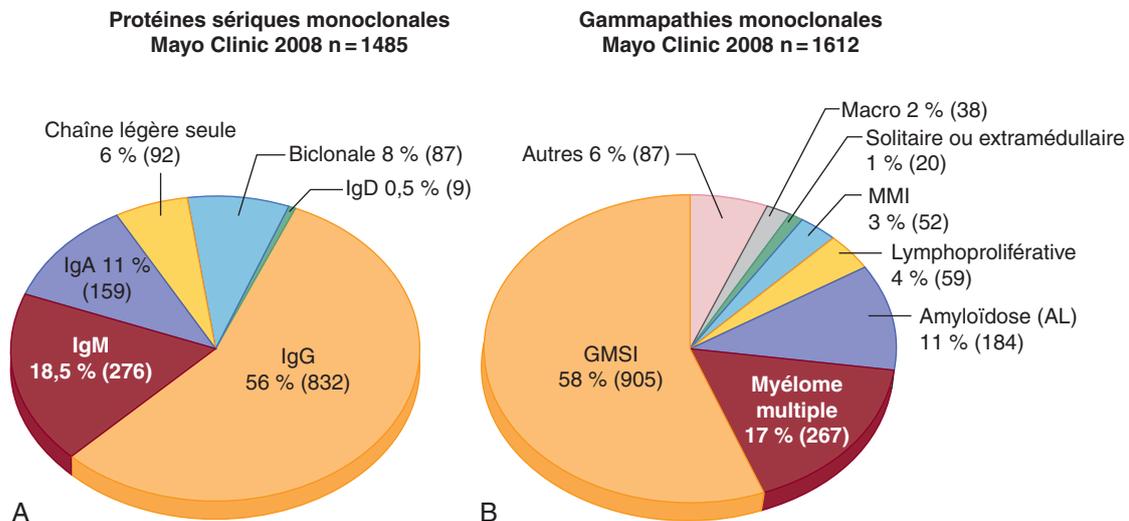


Fig. 12-3. Gammopathie monoclonale. A. Distribution des protéines sériques monoclonales chez 1485 patients en observation à la Mayo Clinic en 2008. B. Diagnostics parmi 1612 cas de gammopathie monoclonale suivis à la Mayo Clinic en 2008. GMSI = gammopathie monoclonale de signification indéterminée; Ig = immunoglobuline; Macro = macroglobulinémie de Waldenström; MMI = myélome multiple indolent.

Tableau 12-2 Critères diagnostiques des dyscrasies plasmocytaires

Dyscrasie	Définition de la maladie
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)	Trois critères doivent être respectés : 1. Protéine monoclonale sérique (IgG, IgA ou IgM) < 3 g/dl 2. Plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse < 10 % 3. Absence de troubles attribuables à une prolifération plasmocytaire anormale, comme hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et lésions osseuses (ou, dans le cas de GMSI à IgM, absence d'anémie, de symptômes généraux, d'hyperviscosité, d'adénopathie ou d'hépatosplénomégalie)
Myélome multiple indolent (également appelé <i>myélome multiple asymptomatique</i> )	Deux critères doivent être respectés : 1. Protéine sérique monoclonale (IgG ou IgA) ≥ 3 g/dl et/ou ≥ 10 % de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse 2. Absence de troubles attribuables à une prolifération plasmocytaire anormale, comme lésions osseuses lytiques, anémie, hypercalcémie ou insuffisance rénale
Myélome multiple	Trois critères doivent être respectés, sauf indication contraire : 1. Plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse ≥ 10 % 2. Présence d'une protéine monoclonale sérique et/ou urinaire (sauf chez les patients atteints d'un vrai myélome multiple non sécrétant) 3. Troubles attribuables à la maladie proliférative plasmocytaire sous-jacente, en particulier hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses
Macroglobulinémie de Waldenström	Deux critères doivent être respectés : 1. Gammopathie monoclonale IgM (indépendamment de la taille de la protéine M) 2. Infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse > 10 % (généralement intertrabéculaire) par de petits lymphocytes d'aspect plasmacytoïde ou plasmocytaire et un immunophénotype caractéristique (IgM de surface, CD5 <sup>+/</sup> , CD10 <sup>-</sup> , CD19 <sup>+</sup> , CD20 <sup>+</sup> , CD23 <sup>-</sup> ) qui exclut de manière satisfaisante les autres syndromes lymphoprolifératifs, notamment la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome à cellules du manteau
Macroglobulinémie de Waldenström indolente (aussi appelée <i>maladie de Waldenström latente ou asymptomatique</i> )	1. Protéine sérique monoclonale IgM ≥ 3 g/dl et/ou infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle ≥ 10 % 2. Aucun trouble attribuable à une maladie lymphoplasmocytaire proliférative comme : anémie, symptômes généraux, hyperviscosité, adénopathies ou hépatosplénomégalie
Plasmocytome solitaire	Quatre critères doivent être respectés : 1. Lésion solitaire de tissu osseux ou mou prouvée par biopsie avec mise en évidence de plasmocytes monoclonaux 2. Moelle osseuse normale, c'est-à-dire sans plasmocytes monoclonaux 3. L'examen du squelette est normal ainsi que l'IRM de la colonne vertébrale et du bassin (sauf pour la lésion primaire solitaire) 4. Absence de troubles attribuables à une maladie plasmocytaire proliférative comme hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses
Syndrome POEMS	Quatre critères doivent être respectés : 1. Présence d'une maladie plasmocytaire monoclonale (presque toujours de type λ) 2. Neuropathie périphérique 3. L'une quelconque de ces 3 caractéristiques principales : lésions osseuses sclérotiques, maladie de Castleman, taux élevé du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV) 4. N'importe laquelle de ces 7 caractéristiques moins importantes : organomégalie, œdème, endocrinopathie (sauf diabète ou hypothyroïdie), altérations cutanées typiques, œdème papillaire, thrombocytose, polyglobulie Les caractéristiques doivent avoir une relation temporelle entre elles, sans autre cause imputable

Adapté de Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders : diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2006; 81 : 693-703; et Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia. 2009; 23 : 3-9.

polyclonales, est généralement diminué, mais une telle réduction peut être observée également chez près de 40 % des patients atteints de GMSI. En cas de lésions ostéolytiques, il faut suspecter un myélome multiple, mais des géodes associées à une plasmocytose polyclonale peuvent également être causées par un cancer colorectal métastatique, qu'il faut différencier d'une GMSI.

#### Association des GMSI à d'autres maladies

La GMSI est associée à de nombreuses maladies. Cependant, puisque 3 % de la population générale de plus

de 50 ans ont une GMSI, il est souvent difficile de déterminer si ces affections sont en cause ou sont une simple coïncidence. Certaines associations causales ont été confirmées sur la base d'études épidémiologiques ; il s'agit notamment de la neuropathie périphérique, de la thrombose veineuse profonde, de l'ostéoporose et des troubles lymphoprolifératifs (chapitre 10). Une forme secondaire de GMSI peut également survenir à la suite d'une immunosuppression pour greffe d'organes ou d'une transplantation de cellules souches autologues ou allogéniques. Des protéines M peuvent aussi apparaître dans le sérum

de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (chapitre 9), mais elles n'ont aucun effet identifiable sur l'évolution clinique.

Environ 5 % des patients atteints de neuropathie périphérique sensorimotrice de cause inconnue ont une gammopathie monoclonale (neuropathie associée à une GMSI). Chez la moitié de ces patients, la protéine M se lie à une glycoprotéine associée à la myéline. Dans ces cas, la neuropathie est plus sensorielle que motrice; elle est lentement progressive, commençant dans les parties distales des membres et s'étendant de manière proximale. Les signes cliniques et les résultats des examens électriques ressemblent à ceux d'une polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique. Une relation causale est généralement admise chez les patients jeunes et chez ceux qui n'ont pas d'autre affection connue comme cause de neuropathie et chez qui la neuropathie est grave et progressive. Les traitements consistent en plasmaphérèse et, parfois, en chimiothérapie (semblable à celle utilisée en cas de myélome à IgG ou IgA monoclonale, avec le rituximab ou le chlorambucil pour les IgM monoclonales; voir plus loin la section sur le traitement du myélome multiple).

On connaît certaines affections cutanées qui sont associées à une GMSI. Le lichen myxœdémateux (mucinoase papuleuse, scléromyxœdème) s'accompagne d'une IgG monoclonale cathodique. On peut trouver aussi une protéine M dans le pyoderma gangrenosum et dans le xanthogranulome nécrobiotique.

### ● Pronostic

Lorsque la protéine M vient d'être détectée, différencier un patient dont la GMSI restera stable durant toute la vie de celui chez qui un myélome multiple, une macroglobulinémie ou une affection apparentée finira par se développer est difficile. La taille et le type de la protéine M au moment du diagnostic de GMSI et un rapport anormal des chaînes légères libres dans le sérum sont des facteurs suggestifs d'une future transformation (voir [tableau 12-3](#)).

## Gammopathies biclonales

Des gammopathies biclonales surviennent chez au moins 5 % des patients atteints d'une dyscrasie plasmocytaire clonale. Une gammopathie biclonale de signification indéterminée (analogue à une GMSI) représente environ les deux tiers de ces patients. Les autres ont un myélome multiple, une macroglobulinémie ou une autre maladie lymphoproliférative. Les gammopathies triclonaux sont rares.

## GMSI à chaîne légère et protéinurie de Bence-Jones idiopathique

Le diagnostic d'une GMSI typique nécessite l'expression d'une classe de chaîne lourde intacte. Cependant, chez certains patients, la dyscrasie plasmocytaire clonale précancéreuse se caractérise par la production de chaînes

## Prévention et traitement

Aucun traitement n'est nécessaire pour une GMSI. Pour les patients à faible risque ([tableau 12-3](#)), on peut reporter les examens jusqu'à ce que des symptômes suspects de myélome ou d'une affection apparentée se manifestent. Chez tous les autres patients atteints de GMSI, la protéine M devrait être dosée dans le sérum et l'urine de manière répétée, avec une réévaluation

périodique des résultats cliniques et biologiques, afin qu'un myélome multiple ou une autre maladie apparentée puisse être détecté. En général, une électrophorèse, un hémogramme complet et des dosages de la créatinine et du calcium doivent être répétés après 6 mois puis, si les résultats sont stables, chaque année.

**Tableau 12-3 Risque d'évolution d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée vers un myélome ou des troubles apparentés**

Risque	Risque relatif	Risque absolu cumulé de progression à 20 ans (%) <sup>*</sup>	Risque absolu cumulé de progression à 20 ans intervenant comme risque mortel compétitif (%) <sup>†</sup>
Risque faible : protéine M sérique < 1,5 g/dl, classe IgG, rapport normal entre chaînes légères (0,26–1,65)	1	5	2
Risque faible à intermédiaire : 1 facteur quelconque anormal	5,4	21	10
Risque intermédiaire à élevé : 2 facteurs anormaux	10,1	37	18
Risque élevé : 3 facteurs anormaux	20,8	58	27

\* Les estimations de cette colonne représentent le risque de progression en supposant que les patients ne meurent pas d'autres causes au cours de cette période.

† Les estimations dans cette colonne représentent le risque de progression calculé à l'aide d'un modèle qui prend en compte le fait que les patients peuvent mourir de causes indépendantes durant cette période.

Ig = immunoglobulines.

Adapté de Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Blood*. 2005; 106 : 812–817. © The American Society of Hematology.

légères monoclonales sans expression de chaînes lourdes (GMSI à chaîne légère). Certains patients sécrètent suffisamment de chaînes légères monoclonales dans les urines pour que le syndrome soit appelé « protéinurie idiopathique de Bence-Jones ». La dyscrasie est analogue à une GMSI, et l'excrétion urinaire de chaînes légères monoclonales peut persister pendant de nombreuses années sans qu'une lésion d'organe cible évocatrice d'un myélome multiple ou d'une affection apparentée ne survienne. Un traitement n'est indiqué qu'en cas de transformation maligne.

## Myélome multiple

### ● Définition

Le myélome multiple est un cancer des plasmocytes caractérisé par une infiltration de la moelle osseuse entraînant une anémie et une destruction squelettique extensive, ce qui se manifeste par des douleurs et des fractures. Le myélome multiple (communément appelé *myélome*) est défini par la présence de 10 % ou plus de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse, une protéine M dans le sérum ou l'urine (sauf dans le cas du myélome non sécrétant), ainsi que des signes d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale, d'anémie ou de lésions osseuses censées être liées à la prolifération plasmocytaire. Il faut bien distinguer le myélome d'une GMSI et du myélome indolent (voir [tableau 12-2](#)).

### ● Épidémiologie

Aux États-Unis, le myélome représente 1 % des cancers et un peu plus de 10 % des hémopathies malignes. L'incidence annuelle du myélome multiple est de 4 pour 100 000 ; elle est près de deux fois plus élevée chez les Noirs que chez les Blancs. Le myélome multiple est un peu plus fréquent chez les hommes que chez les femmes. L'âge médian des patients au moment du diagnostic est d'environ 65 ans ; seulement 2 % des patients ont moins de 40 ans.

### ● Physiopathologie

La cause du myélome n'est pas claire. L'exposition aux rayonnements, le benzène et d'autres solvants organiques, les herbicides et les insecticides peuvent jouer un rôle. On a rapporté des cas familiaux entre jumeaux identiques et entre deux ou plusieurs parents au premier degré.

Presque tous les cas de myélome passent par une phase de GMSI précancéreuse, bien que la GMSI ne soit décelée avant le diagnostic de myélome que chez une petite minorité de patients. La transformation d'une GMSI en myélome suggère un modèle génétique de développement cancéreux simple, aléatoire, en deux étapes, dans lequel le risque de progression est fixe (environ 1 % par an), indépendamment de la durée de la GMSI. Malheureusement, les mécanismes précis de la progression restent inconnus, bien que plusieurs anomalies potentiellement pathogènes aient été décrites dans les plasmocytes monoclonaux. Il s'agit notamment des mutations de *RAS* et *p53*, de la méthylation de *p16*, des anomalies de *MYC*, et des translocations secondaires. Des changements dans le micro-environnement médullaire peuvent également jouer un rôle dans la pathogénie, y compris l'induction de l'angiogenèse et de boucles paracrines anormales impliquant

des cytokines telles que l'interleukine-6 (IL-6), un facteur de croissance important pour les plasmocytes.

Les lésions lytiques de l'os, l'ostéopénie, l'hypercalcémie et les fractures pathologiques chez les patients atteints de myélome résultent de l'activité anormale des ostéoclastes induite par les plasmocytes néoplasiques, ainsi que de l'inhibition de la différenciation ostéoblastique. Les ostéoclastes sont activés par la stimulation du récepteur transmembranaire RANK (*receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B*), qui appartient à la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor* [TNF]). Le ligand pour ce récepteur (RANKL) interagit également avec un récepteur leurre, l'ostéoprotégérine (OPG). Dans le myélome, l'expression de RANKL par les ostéoblastes (et peut-être par les plasmocytes) est amplifiée, alors que le taux d'OPG diminue. Ainsi, l'augmentation du rapport RANKL/OPG active les ostéoclastes et accélère la résorption de l'os et son renouvellement.

### Anomalies cytogénétiques

Comme indiqué précédemment (voir « [Physiopathologie](#) » des GMSI), les translocations impliquant les principaux locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines (chromosome 14q32) sont observées chez près de 50 % des patients atteints de myélome (myélome avec IgH transloqué ou non hyperdiploïde). Les autres n'ont pas de translocations IgH, mais présentent des signes d'hyperdiploïdie (myélome hyperdiploïde). Certains patients, peu nombreux, ne peuvent être classés dans l'un de ces deux types. Outre ces anomalies cytogénétiques, d'autres sont secondaires et surviennent comme des événements tardifs au cours d'un myélome symptomatique ; il s'agit notamment de mutations activatrices de *N-* et *K-RAS*, des mutations inactivant *p53* et d'une dérégulation de *c-MYC*. Des délétions partielles ou complètes du chromosome 13 sont bien décrites dans le myélome et ont une valeur pronostique, mais elles se produisent aussi au stade de GMSI.

### ● Manifestations cliniques

#### Anamnèse

Au moment du diagnostic, plus des deux tiers des patients se plaignent de douleur osseuse, en particulier dans le dos ou le thorax et moins souvent dans les extrémités ([tableau 12-4](#)). La taille du patient peut être réduite de plusieurs centimètres à cause de tassements vertébraux. La faiblesse et la fatigue sont fréquentes et souvent associées à l'anémie. La fièvre est rare et, lorsqu'elle est présente, elle est généralement due à une infection ; chez certains patients, l'infection elle-même peut être la première manifestation. D'autres symptômes peuvent résulter d'une insuffisance rénale, de l'hypercalcémie, d'un syndrome néphrotique, d'une radiculopathie ou d'une amylose (chapitre 13).

#### Examen clinique

La pâleur est le signe physique le plus fréquent. Chez 1 % et 5 % des patients respectivement, la rate et le foie sont palpables. On peut constater une sensibilité à hauteur des sites d'atteinte osseuse. Une radiculopathie peut être causée par une compression due à une fracture vertébrale. Parfois, des plasmocytomes extramédullaires sont palpables.

**Tableau 12-4 Manifestations cliniques principales du myélome multiple**

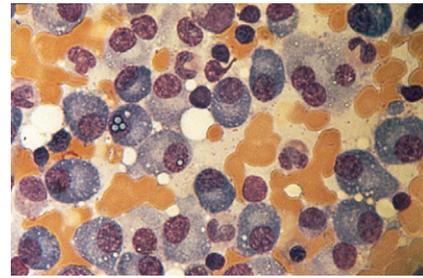
Données cliniques	Pourcentage approximatif des patients avec une anomalie au diagnostic
Lésions squelettiques : douleur, diminution de taille, lésions lytiques osseuses, fractures pathologiques	80
Anémie (hémoglobine $\leq 12$ g/dl) : causée surtout par une diminution de l'érythropoïèse; suscite faiblesse et fatigue	75
Insuffisance rénale (créatinine sérique $\geq 2$ mg/dl) : causée principalement par le « rein myélomateux » lié aux chaînes légères ou à une hypercalcémie, rarement à l'amylose	20
Hypercalcémie ( $\geq 11$ mg/dl)	15
Amylose à chaîne légère	10
Protéine monoclonale sérique détectée par immunofixation et dosage des chaînes légères libres	97
Mise en évidence de $\geq 10$ % de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse	96

● **Diagnostic**

**Résultats de laboratoire**

Dès le diagnostic de myélome multiple, on trouve, chez 75 % des patients, une anémie normochrome normocytaire; elle affectera finalement tous les patients au cours de l'évolution de la maladie. L'électrophorèse des protéines sériques révèle une protéine M dans 80 % des cas. Par immunofixation sérique, une protéine M peut être détectée chez 93 % des patients. Lorsque ces analyses sériques sont combinées avec une électrophorèse et une immunofixation de l'urine, une protéine M peut être détectée chez 97 % des patients. Le dosage des chaînes légères libres dans le sérum est plus pratique et peut remplacer l'analyse d'urine. La protéine M est une IgG dans 52 % des cas, une IgA dans 21 %, une chaîne légère seule (protéinémie de Bence-Jones) dans 16 %, une IgD dans 2 % et une gammopathie biclonale dans 2 %; le type de chaîne légère est  $\kappa$  dans 65 % des cas et  $\lambda$  dans 35 %. Chez 3 % des patients, aucune protéine M n'est détectée; ces patients sont considérés comme atteints d'un myélome non sécrétant.

Dans la moelle osseuse, les plasmocytes représentent plus de 10 % des cellules nucléées dans 96 % des cas (fig. 12-4). Chez 4 %, il y a moins de 10 % de plasmocytes, même si les critères de myélome sont indéniables. Puisque le myélome dans la moelle osseuse peut être focal plutôt que diffus, des examens médullaires répétés peuvent être nécessaires, mais il faudra parfois biopsier un os ou une lésion extramédullaire. Dans la plupart des cas, les plasmocytes myélomateux ont les caractéristiques suivantes : ils contiennent des Ig cytoplasmiques et sont porteurs des marqueurs CD38 et CD138; une minorité exprime CD10



**Fig. 12-4. Myélome multiple.** Un myélogramme montre une prédominance des plasmocytes.

et des antigènes leucocytaires humains (HLA)-DR; 20 % expriment CD20. La clonalité des plasmocytes est établie sur base du rapport  $\kappa/\lambda$ , qui est anormal dans le myélome (soit  $> 4:1$ , indiquant une population clonale  $\kappa$ , ou  $< 1:2$ , indiquant une population clonale  $\lambda$ ). Ce rapport est utile pour différencier la prolifération plasmocytaire monoclonale d'une plasmocytose réactive liée à une connectivite, à un carcinome métastatique, à une maladie du foie ou à une infection.

**Résultats radiologiques**

Chez près de 80 % des patients, les radiographies conventionnelles révèlent des lésions lytiques à l'emporte-pièce (fig. 12-5), de l'ostéoporose ou des fractures. Les vertèbres, le crâne, la cage thoracique, le bassin et les extrémités proximales de l'humérus et du fémur sont les sites les plus fréquemment touchés. La scintigraphie osseuse au technétium-99 m est moins utile que la radiographie conventionnelle et ne doit pas être utilisée. La tomographie par émission de positons (TEP; fig. 12-6) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont utiles chez les patients qui se plaignent de douleurs osseuses sans anomalie à la radiographie et pour le suivi de la réponse au traitement.

**Atteinte de divers organes**

**Atteinte rénale**

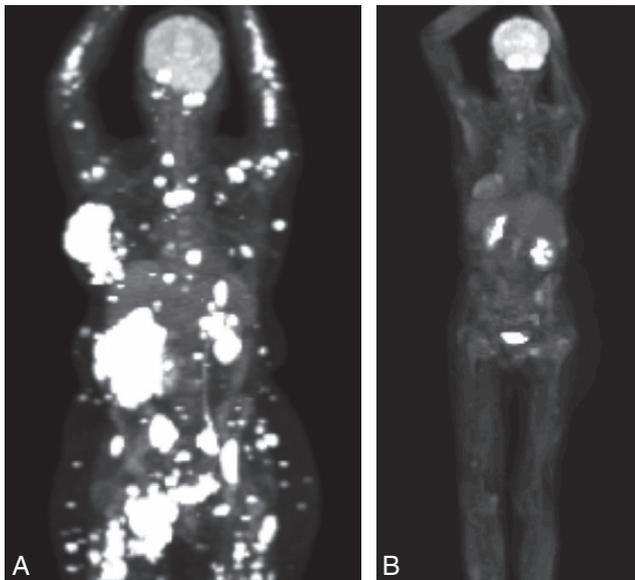
Au moment du diagnostic, le taux de créatinine sérique est augmenté chez près de la moitié des patients et est supérieur à 2 mg/dl chez 20 %.

Les deux principales causes d'insuffisance rénale sont la néphropathie due à des cylindres de chaînes légères (*rein myélomateux*) et l'hypercalcémie. La néphropathie est caractérisée par la présence, dans les tubules distaux et collecteurs, de grands cylindres, cireux, feuilletés, composés principalement de chaînes légères monoclonales précipitées. La quantité de cylindres dépend directement de l'abondance de chaînes légères libres dans l'urine et est corrélée avec la gravité de l'insuffisance rénale. La déshydratation peut précipiter une insuffisance rénale aiguë.

Une hypercalcémie (chapitre 5), qui résulte de la destruction osseuse, est trouvée dès le début chez 15 à 20 % des patients; elle est une cause majeure, mais pouvant être traitée, d'insuffisance rénale, à laquelle une hyperuricémie peut également contribuer. Outre les néphropathies dues



**Fig. 12-5.** Radiographie du crâne montrant de multiples lésions lytiques.



**Fig. 12-6.** Tomographie par émission de positons en cas de myélome multiple. **A.** Maladie osseuse extensive et extramédullaire. **B.** Amélioration significative d'un myélome après chimiothérapie systémique.

à des cylindres de chaînes légères ou à l'hypercalcémie, d'autres mécanismes peuvent altérer la fonction rénale en cas de myélome. Par exemple, une amylose à chaînes légères se développe chez près de 10 % des patients et peut provoquer un syndrome néphrotique, une insuffisance rénale ou les deux. Le syndrome de Fanconi acquis, caractérisé par un dysfonctionnement tubulaire proximal, se traduit par de la glycosurie, de la phosphaturie et de l'aminocidurie. Les dépôts de chaînes légères monoclonales dans le glomérule rénal (maladie des dépôts de chaînes légères) peuvent également entraîner une insuffisance rénale et un syndrome néphrotique.

#### Atteinte neurologique

Une radiculopathie, la complication neurologique la plus fréquente, habituellement thoracique ou lombosacrée, est la conséquence d'une compression nerveuse par une lésion vertébrale ou par effondrement de l'os lui-même. Une compression de la moelle épinière survient chez près de 10 % des patients. Une neuropathie périphérique complice rarement un myélome et, lorsque cela survient, une amylose est généralement en cause. Rarement, les cellules myélomateuses infiltrent de manière diffuse les méninges. Les plasmocytomes intracrâniens représentent presque toujours des extensions de lésions myélomateuses du crâne.

#### Autre atteinte systémique

Une hépatomégalie due à une infiltration plasmocytaire est rare. Des plasmocytomes des côtes sont fréquents et se manifestent comme des lésions osseuses en expansion ou des masses de tissu mou. L'incidence des infections est accrue chez les patients myélomateux. Historiquement, *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* ont été les agents pathogènes les plus fréquents, mais des bactéries à Gram négatif représentent désormais plus de la moitié des agents infectieux en cause. La propension aux infections est la conséquence de la déficience de la réponse immunitaire à anticorps, du déficit en immunoglobulines normales et de la neutropénie. En couvrant les plaquettes, la protéine M peut inhiber la coagulation et occasionner des saignements. En revanche, certains patients ont un risque accru de thrombose veineuse profonde.

## Prévention et traitement

Les patients atteints de GMSI ou de myélome multiple indolent ne doivent pas être traités tant que le myélome multiple ne s'est pas développé. La [figure 12-7](#) illustre la prise en charge thérapeutique du myélome multiple.

### Traitement initial des patients candidats à la transplantation de cellules souches

Chez environ 50 % des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué et remplissant les critères : bon état général, pas de comorbidité grave et jeune âge physiologique (< 65 à 70 ans), une autogreffe de cellules souches du sang avec chimiothérapie à haute dose améliore la survie globale par rapport à la chimiothérapie conventionnelle<sup>1</sup>. Actuellement, il n'est pas possible

d'éliminer complètement les cellules de myélome par des cures préparatoires, et les cellules souches autologues réinjectées sont habituellement contaminées par des cellules myélomateuses ou leurs précurseurs. En conséquence, l'autogreffe n'est pas curative, mais elle prolonge la survie globale sans événement.

Le traitement initial comprend généralement une faible dose de dexaméthasone (40 mg une fois par semaine) plus du lénalidomide (25 mg/jour les jours 1 à 21, tous les 28 jours) et/ou le bortézomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1, 4, 8, et 11, tous les 21 jours) pendant environ 4 mois pour réduire le nombre de cellules tumorales dans la moelle osseuse et le sang. Comme traitement inducteur avant une transplantation de cellules souches en cas de myélome non traité précédemment, l'association bortézomib

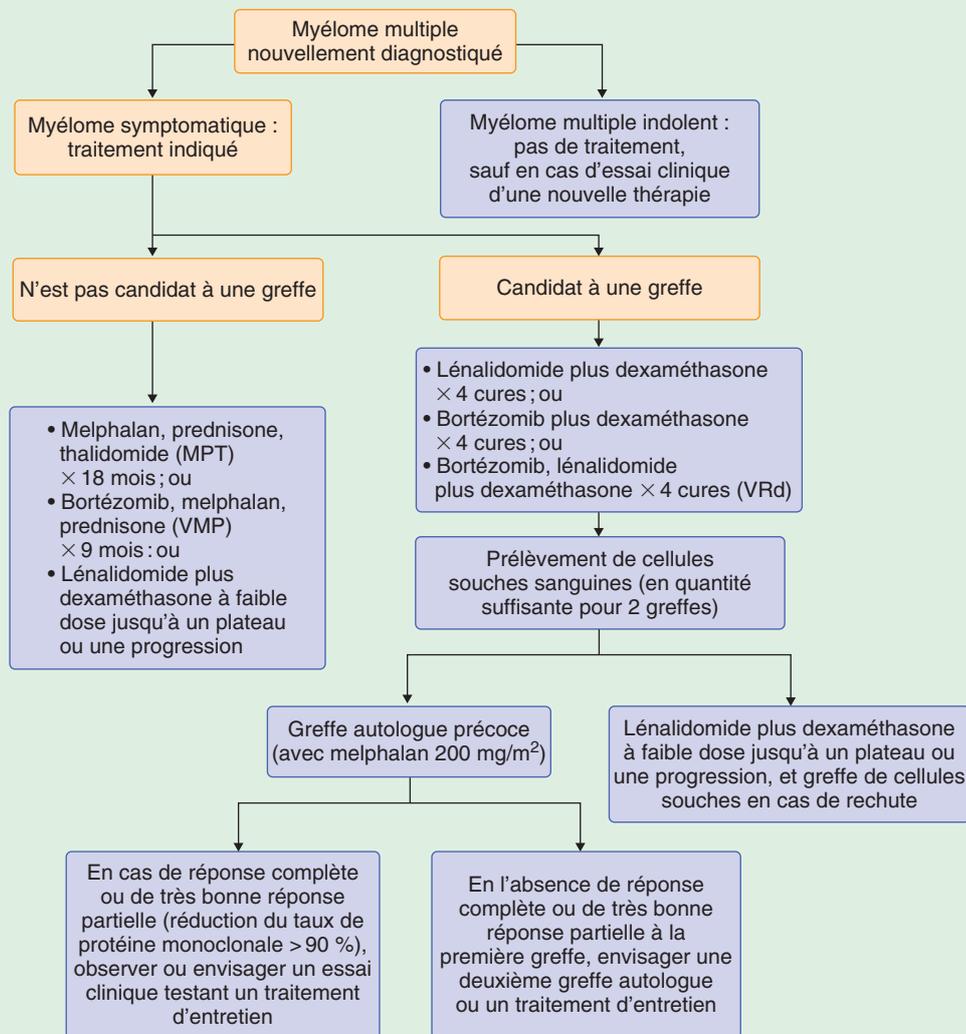


Fig. 12-7. Prise en charge du myélome multiple nouvellement diagnostiqué.

et dexaméthasone a été jugée supérieure à la vincristine, plus doxorubicine et dexaméthasone (VAD)<sup>2</sup>. Le lénalidomide plus la dexaméthasone à haute dose, comparativement à la seule dexaméthasone à forte dose, permet une survie à 1 an sans progression et de qualité supérieure ainsi que de meilleurs taux de réponse globale et partielle, mais n'améliore pas la survie globale à 1 an<sup>3</sup>. Dans un essai randomisé, le lénalidomide plus la dexaméthasone à plus faible dose (40 mg une fois par semaine) assurait une survie globale supérieure par rapport au lénalidomide et à la dexaméthasone à forte dose (40 mg aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20)<sup>4</sup>. En conséquence, la dexaméthasone à forte dose n'est plus recommandée dans le cadre du traitement initial. Si un régime à base de bortézomib est appliqué, la réduction de la dose du bortézomib à une fois par semaine au lieu des jours 1, 4, 8 et 11 diminue le risque de neuropathie grave et doit être envisagée après les un à deux premiers mois<sup>5</sup>. Les effets indésirables de la combinaison lénalidomide et dexaméthasone sont les thromboses veineuses profondes. Aussi, tous les patients doivent être traités avec de l'aspirine ou un anticoagulant prophylactique. Après le traitement d'induction, des cellules souches sanguines sont recueillies en quantité suffisante pour

deux greffes, la production des cellules souches ayant été stimulée par du G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) avec ou sans cyclophosphamide. Le conditionnement avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues est réalisé avec du melphalan, 200 mg/m<sup>2</sup>. Si la réponse à la première greffe n'est pas complète ou si la réponse partielle n'est pas de qualité suffisante, une deuxième greffe autologue doit être envisagée<sup>6</sup>. Une alternative chez les patients atteints de la maladie nouvellement diagnostiquée est de congeler les cellules souches pour une utilisation ultérieure après le traitement initial. Les patients continuent ensuite le traitement initial, comme la combinaison lénalidomide et dexaméthasone à faible dose, jusqu'à progression ou atteinte d'une phase de stabilisation, la transplantation de cellules souches étant réservée à la première rechute. Les données des essais randomisés comparant transplantation précoce ou retardée n'indiquent aucune différence significative de survie entre les deux stratégies. Le choix est fondé sur les préférences du patient et d'autres conditions cliniques, mais la greffe précoce est souvent préférée en raison de son faible taux de mortalité (< 1 %) ; elle évite aussi l'inconvénient, le coût et les effets secondaires possibles d'une chimiothérapie prolongée.

### Rôle de la transplantation de moelle osseuse allogénique

Quatre-vingt-dix à 95 % des patients atteints de myélome multiple ne peuvent pas subir une allogreffe de moelle osseuse en raison de leur âge, du manque d'un donneur apparenté HLA compatible ou d'une dysfonction rénale, pulmonaire ou cardiaque. Même si l'on obtient une réponse complète chez 40 % des patients, la plupart font une rechute; un suivi à long terme ne montre pas de plateau de survie. Le taux de mortalité de ce traitement est d'environ 25 %; aussi, la transplantation conventionnelle de moelle osseuse allogénique est rarement utilisée en cas de myélome. Une alternative est la transplantation de cellules souches autologues suivie d'allogreffe non myéloablative (« mini »), mais la mortalité liée au traitement est encore d'environ 20 %. Pour le myélome, il est préférable actuellement de ne recourir à la transplantation allogénique non myéloablative que dans le cadre d'essais cliniques.

### Traitement initial des patients qui ne sont pas candidats à la transplantation

Environ 50 % des patients nouvellement diagnostiqués ne sont pas considérés comme des candidats à la transplantation de cellules souches. Pendant des décennies, l'administration orale de melphalan (8 à 10 mg/jour pendant 7 jours) et de prednisone (20 mg trois fois par jour pendant les mêmes 7 jours) répétée toutes les 6 semaines a été le traitement standard. L'utilisation du melphalan requiert une numération des leucocytes et des plaquettes toutes les 3 semaines, et la posologie du melphalan doit être ajustée jusqu'à ce qu'une cytopénie survienne au milieu du cycle. L'ajout du thalidomide au traitement standard par le melphalan et la prednisone améliore la survie globale et sans événement chez les patients atteints de myélome nouvellement diagnostiqué et qui ne sont pas candidats à une transplantation<sup>7-9</sup>. De même, dans une étude randomisée, l'adjonction du bortézomib au melphalan et à la prednisone a prolongé la survie globale et sans événement par rapport au melphalan et à la prednisone de 39 % chez les patients non éligibles pour la chimiothérapie à haute dose et greffe de cellules souches<sup>10</sup>. Sur la base de ces données, le melphalan et la prednisone plus le thalidomide (MPT) ou le bortézomib (VMP) sont les deux traitements recommandés pour cette population de patients. Une troisième option est la combinaison lénalidomide et dexaméthasone à faible dose; en raison de son efficacité élevée et de sa faible toxicité, elle convient particulièrement aux patients âgés.

La cure MPT dure généralement 18 mois, alors que la combinaison VMP est arrêtée après 9 mois. Le traitement au lénalidomide plus dexaméthasone à faible dose peut être administré, en fonction de la tolérance, durant 1 an ou jusqu'à la progression. Un traitement d'entretien n'est généralement pas recommandé après MPT ou VMP. Si une rechute survient après un état stable de 6 à 12 mois ou plus après l'arrêt du traitement, la chimiothérapie initiale peut être rétablie. La plupart des patients répondent, mais la durée et la qualité de la réponse sont généralement inférieures à celles de la réponse initiale.

### Traitement du myélome réfractaire et récidivant

Presque tous les patients atteints de myélome multiple finalement rechutent. La dexaméthasone, les agents alkylants, le thalidomide, le lénalidomide et le bortézomib, administrés

seuls ou en association, constituent toutes des options pour le traitement du myélome réfractaire et récidivant.

La méthylprednisolone, 2 g trois fois par semaine par voie intraveineuse pendant un minimum de 4 semaines, puis ramenée à une ou deux fois par semaine en cas de réponse, est utile pour les patients atteints de pancycopénie et peut entraîner moins d'effets secondaires que la dexaméthasone.

Chez environ un tiers des patients atteints d'un myélome réfractaire, le thalidomide (50 à 200 mg/jour par voie orale) produit une réponse objective, avec une durée médiane d'environ 1 an. Les effets secondaires sont la sédation, la constipation, une neuropathie périphérique, une éruption cutanée, une bradycardie et des thromboses. L'ajout de dexaméthasone au thalidomide augmente le taux de réponse d'environ 50 %, et les combinaisons thalidomide, dexaméthasone et agents alkylants donnent des taux de réponse supérieurs à 70 % chez les patients avec une maladie réfractaire et récidivante.

L'analogue du thalidomide, le lénalidomide, est mieux toléré et s'est avéré bénéfique, en monothérapie, chez environ 40 % des patients atteints de myélome réfractaire et récidivant et chez 60 % des patients quand on y associe la dexaméthasone. Comparativement à la dexaméthasone seule, le lénalidomide et la dexaméthasone prolongent considérablement l'intervalle avant la progression et la durée de survie globale<sup>11,12</sup>. La dose initiale de lénalidomide est de 25 mg par voie orale les jours 1 à 21, tous les 28 jours. Au plan non hématologique, le lénalidomide est significativement moins toxique que le thalidomide; la myélosuppression est la complication la plus fréquente.

Le bortézomib, un inhibiteur de la voie ubiquitine-protéasome, agit par de multiples mécanismes pour arrêter la croissance de la tumeur, son extension et l'angiogenèse. Il est efficace chez environ un tiers des patients atteints de myélome réfractaire et s'avère supérieur à la dexaméthasone en monothérapie<sup>13</sup>. À l'instar du thalidomide et du lénalidomide, le bortézomib peut être combiné avec la dexaméthasone et avec d'autres agents pour augmenter les taux de réponse<sup>10</sup>. La dose initiale est de 1,3 mg/m<sup>2</sup> administrée par voie intraveineuse aux jours 1, 4, 8 et 11, tous les 21 jours. Fatigue, neuropathie et troubles gastro-intestinaux sont les effets secondaires les plus fréquents.

Le pomalidomide (un nouvel analogue du thalidomide) et le carfilzomib (un nouvel inhibiteur du protéasome) sont des agents prometteurs, mais non encore disponibles. Plusieurs autres nouveaux agents sont en essai clinique.

### Place de la radiothérapie

En cas de myélome, une radiothérapie palliative à une dose de 20 à 30 Gy n'est indiquée que pour les patients souffrant de douleur invalidante, dont le foyer tumoral est bien délimité et n'a pas répondu à la chimiothérapie ainsi que pour les patients chez qui un plasmocytome comprime la moelle épinière. Des analgésiques en combinaison avec la chimiothérapie peuvent généralement contrôler la douleur.

### Traitement des complications

#### Hypercalcémie

Au moment du diagnostic, 15 à 20 % des patients sont hypercalcémiques. Cette complication doit être suspectée en cas d'anorexie, de nausées, de vomissements, de polyurie, de polydipsie, de constipation, de faiblesse, de confusion ou de torpeur. Une hypercalcémie non traitée peut entraîner une insuffisance

rénale. Une réhydratation, de préférence avec une solution saline isotonique, et la prise de prednisone (25 mg quatre fois/jour) soulagent généralement l'hypercalcémie. Les biphosphonates tels que l'acide zolédronique ou le pamidronate sont recommandés; ils corrigent l'hypercalcémie chez presque tous les patients.

**Insuffisance rénale**

La cause la plus fréquente d'insuffisance rénale aiguë est la néphropathie à cylindres de chaînes légères chez les patients qui excrètent en abondance la protéine monoclonale dans les urines (rein myélomateux). Un traitement agressif de ce type d'insuffisance rénale aiguë est essentiel pour la survie globale à long terme. Si le patient n'est pas oligurique, des liquides intraveineux et le furosémide sont nécessaires pour maintenir un débit urinaire élevé (100 ml/heure). Si la clinique (par exemple des chaînes légères libres sériques > 150 mg/dl) ou une biopsie rénale suggère qu'une néphropathie à cylindres de chaînes légères est en cause, une plasmaphérese par jour pendant 5 jours est recommandée afin de réduire les taux de chaînes légères circulantes. En cas d'azotémie symptomatique, l'hémodialyse s'impose. Cependant, la mesure essentielle est le traitement agressif du myélome par le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone (VTD). En cas d'hyperuricémie, il faut recourir à l'allopurinol.

**Infection**

Les infections bactériennes nécessitent des mesures immédiates et appropriées. Des antibiotiques prophylactiques, comme le triméthoprime-sulfaméthoxazole, devraient être prescrits aux patients prenant de fortes doses de corticoïdes. Cependant, on doit éviter l'usage du triméthoprime-sulfaméthoxazole chez les patients recevant du thalidomide ou du lénalidomide, car cette association expose à des réactions cutanées graves. Les

gammaglobulines intraveineuses sont réservées aux patients hypogammaglobulinémiques souffrant de graves infections récurrentes. Tous les patients doivent être vaccinés contre le pneumocoque et la grippe.

**Lésions osseuses**

Il faut encourager les patients à rester aussi actifs que possible, mais en évitant tout traumatisme. Le pamidronate (90 mg par voie intraveineuse, en 4 heures, toutes les 4 semaines) ou l'acide zolédronique (4 mg par voie intraveineuse, en 15 minutes au moins, toutes les 4 semaines) réduit l'incidence des douleurs osseuses, des fractures pathologiques et de compression médullaire. Actuellement, une telle prophylaxie est recommandée systématiquement pour tous les patients atteints de maladie osseuse myélomateuse; elle peut améliorer la survie globale<sup>14</sup>. Après 1 à 2 ans, la posologie peut être réduite à une fois tous les 3 mois chez les patients qui sont stables, afin de minimiser le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, une complication du traitement à long terme par biphosphonate.

Une compression de la moelle épinière par un plasmocytome extramédullaire doit être suspectée chez les patients qui souffrent de violents maux de dos, de faiblesse ou de paresthésie soit des membres inférieurs, soit de la vessie, ou encore de troubles du transit. Le traitement initial est à base de dexaméthasone et/ou de radiothérapie. Si le déficit neurologique augmente, la décompression chirurgicale est nécessaire.

**Complications diverses**

Une hyperviscosité symptomatique (voir plus loin) est moins fréquente que dans la maladie de Waldenström. Une anémie qui persiste malgré un traitement adéquat du myélome sous-jacent répond souvent à l'érythropoïétine.

● **Pronostic**

Le myélome multiple est considéré comme incurable à l'heure actuelle, mais la survie s'est considérablement améliorée au cours des dernières années suite à l'arrivée de nouveaux agents tels que le lénalidomide et le bortézomib. La médiane de survie est d'environ 4 ans, mais elle varie en fonction du stade clinique et des facteurs de risque (tableau 12-5). Chez certains patients, une phase terminale aiguë ou agressive est caractérisée par une croissance rapide de la tumeur, une pancytopénie, des masses tumorales dans les tissus mous sous-cutanés, une diminution des taux de la protéine M et de la fièvre; la survie de ces patients est généralement limitée à quelques mois.

● **Directions futures**

Les efforts doivent porter sur l'identification de nouveaux agents actifs et le développement de combinaisons médicamenteuses efficaces. Des études sont en cours pour améliorer le conditionnement appliqué lors d'une transplantation de cellules souches autologues et pour mieux intégrer les nouvelles thérapies avec la greffe de cellules souches.

**Tableau 12-5 Stadification et facteurs pronostiques dans le myélome multiple**

Stade/facteur de risque	Survie médiane (mois)
<b>Système international de stadification</b>	
Stade I ( $\beta_2$ -microglobuline sérique < 3,5 mg/l et albumine sérique $\geq$ 3,5 g/dl)	62
Stade II (ni stade I ni stade III)	44
Stade III ( $\beta_2$ -microglobuline sérique $\geq$ 5,5 mg/l)	29
<b>Stratification du risque</b>	
Grand risque (l'une des altérations suivantes) : hybridation in situ en fluorescence : t14;16, t14;20, délétion 17p	24–36
<b>Autres facteurs pronostiques défavorables</b>	
Taux de lactate déshydrogénase élevé	
Mauvais état général	
Plasmocytes circulants augmentés	
Morphologie plasmoblastique	
Index de marquage des plasmocytes à la thymidine tritiée augmenté $\geq$ 1 %	

## Variantes du myélome multiple

### Myélome multiple couvant

Le myélome multiple indolent (asymptomatique) est défini par la présence d'un taux de protéine M supérieure à 3 g/dl dans le sérum ou 10 % ou plus de plasmocytes dans la moelle osseuse en l'absence d'anémie, d'insuffisance rénale, d'hypercalcémie ou de lésions osseuses. Biologiquement, les patients atteints de myélome multiple indolent sont semblables à ceux atteints de GMSI, mais ils courent un risque beaucoup plus élevé de progression vers un myélome ou une tumeur maligne connexe : 10 % par an pendant les 5 premières années, 5 % par an pendant les 5 années suivantes et 1 à 2 % par année par la suite. En conséquence, les patients doivent être surveillés de plus près (tous les 3 à 4 mois), mais ils ne devraient être traités qu'en cas de transformation en myélome multiple symptomatique.

### Leucémie à plasmocytes

Les patients atteints de cette leucémie ont plus de 20 % de plasmocytes dans le sang, ce qui représente un nombre absolu de 2000/ $\mu$ l ou plus. La maladie est dite primaire lorsqu'elle est diagnostiquée à la phase leucémique (60 %), ou secondaire quand elle fait suite à la transformation d'un myélome multiple déjà reconnu (40 %). Les patients atteints de leucémie à plasmocytes primaire sont plus jeunes et ont une plus grande incidence d'hépatosplénomégalie et d'adénopathies, un plus grand nombre de plaquettes, moins de lésions osseuses, une protéine M sérique moins abondante et bénéficient d'une survie plus longue (médiane, 6,8 versus 1,3 mois) que les patients atteints de la forme secondaire. Le traitement de la leucémie à plasmocytes est insatisfaisant. Si l'état clinique du patient le permet, une thérapie agressive initiale comprenant le bortézomib, la dexaméthasone et le thalidomide ou le lénalidomide, pendant deux ou trois cures, suivie d'une autogreffe de cellules souches et d'un traitement d'entretien au lénalidomide, est une stratégie raisonnable. La leucémie à plasmocytes secondaire répond rarement à la chimiothérapie parce que les patients en ont déjà reçu une et sont devenus résistants.

### Myélome non sécrétant

Les patients atteints de myélome non sécrétant n'ont pas de protéine M dans le sérum ou l'urine et ne représentent que 3 % des cas de myélome. Pour que le diagnostic puisse être posé, la nature clonale des plasmocytes de la moelle osseuse doit être établie par immunoperoxydase, immunofluorescence ou cytométrie de flux. Le traitement est le même que celui des patients atteints de myélome typique; la survie est également semblable. Le test des chaînes légères libres sériques est anormal chez plus de 60 % des patients et peut servir au suivi de la réponse au traitement.

### Myélome ostéocondensant (syndrome POEMS)

Polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine M et lésions cutanées (*skin*) caractérisent le syndrome POEMS. Son diagnostic repose sur une maladie plasmocytaire monoclonale, une neuropathie périphérique et au moins

l'une des sept manifestations suivantes : lésions osseuses ostéocondensantes, maladie de Castleman, organomégalie, endocrinopathie (à l'exception du diabète ou d'une hypothyroïdie), œdème, lésions cutanées typiques et œdème papillaire. Cependant, tous les patients répondant à ces critères ne sont pas atteints du syndrome POEMS; les caractéristiques doivent avoir une relation temporelle entre elles, sans autre cause imputable. L'absence d'ostéocondensation rend le diagnostic douteux. Des élévations du taux plasmatique ou sérique du facteur de croissance des endothéliums vasculaires et une thrombocytose sont des signes fréquents du syndrome et sont utiles lorsque le diagnostic s'avère difficile. Les principaux symptômes sont une polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique avec insuffisance motrice et des lésions osseuses principalement condensantes. La moelle osseuse contient habituellement moins de 5 % de plasmocytes; l'hypercalcémie et l'insuffisance rénale sont rares. Presque tous les patients ont une protéine M de type  $\lambda$ . Le diagnostic est confirmé par l'identification des plasmocytes monoclonaux obtenus par biopsie d'une lésion ostéocondensante.

Si les lésions sont concentrées dans un foyer, la radiothérapie améliore sensiblement la neuropathie chez plus de 50 % des patients. Si les lésions ostéocondensantes sont diffuses, le traitement est la transplantation de cellules souches autologues ou tout autre traitement systémique similaire à celui utilisé contre le myélome.

### Plasmocytome solitaire osseux (myélome solitaire)

Le diagnostic de plasmocytome osseux solitaire est fondé sur une preuve histologique de tumeur solitaire constituée de plasmocytes monoclonaux identiques à ceux du myélome multiple. En outre, des radiographies complètes du squelette et une IRM de la colonne vertébrale et du bassin ne doivent pas montrer d'autres lésions myélomateuses, le frottis de moelle osseuse devant exclure la présence de plasmocytes monoclonaux. Une protéine M peut être présente dans le sérum ou les urines au moment du diagnostic, mais la persistance de la protéine M après radiothérapie est liée à un risque accru de transformation en myélome multiple. Le traitement consiste en une irradiation à 40 à 50 Gy. Près de 50 % des patients porteurs d'un plasmocytome solitaire sont encore en vie après 10 ans, et le taux de survie sans maladie à 10 ans varie de 15 à 25 %. La progression vers un myélome, quand elle se produit, a lieu habituellement dans les 3 ans, mais les patients doivent être surveillés indéfiniment. Il n'existe aucune donnée convaincante montrant que la chimiothérapie adjuvante diminue le taux de conversion en myélome multiple.

### Plasmocytome extramédullaire

Les plasmocytomes qui se développent en dehors de la moelle osseuse se trouvent le plus souvent dans les voies respiratoires supérieures (80 % des cas), en particulier dans la cavité nasale et les sinus, le nasopharynx et le larynx. Ils peuvent également se situer dans le tractus gastro-intestinal, le système nerveux central, la vessie, la thyroïde, les seins, les testicules, la glande parotide ou les ganglions lymphatiques. Ils sont solitaires, ou se développent dans le cadre d'un myélome existant. Le diagnostic repose sur la détec-

tion d'une tumeur plasmocytaire dans un site extramédullaire, l'absence de plasmocytes monoclonaux dans les frotis de moelle osseuse ainsi que de lésions squelettiques ou extramédullaires visibles en radiographie. Le traitement du plasmocytome extramédullaire solitaire consiste en une résection chirurgicale complète ou une irradiation tumoricide. Le plasmocytome peut récidiver localement, métastaser dans les ganglions régionaux, ou, plus rarement, se transformer en myélome multiple.

## Macroglobulinémie de Waldenström (macroglobulinémie primaire)

### ● Définition

La macroglobulinémie de Waldenström est le résultat d'une prolifération incontrôlée de lymphocytes et de plasmocytes qui produisent une protéine IgM monoclonale. La cause est inconnue; des associations familiales ont été rapportées. L'âge médian des patients au moment du diagnostic est d'environ 65 ans, et près de 60 % sont des hommes. Les critères diagnostiques sont une gammopathie monoclonale IgM (indépendamment de la taille de la protéine M), une infiltration de la moelle osseuse d'au moins 10 % (généralement intertrabéculaire) par des lymphocytes monoclonaux qui ont un aspect plasmacytoïde ou plasmocytaire, et un immunophénotype caractéristique (IgM de surface<sup>+</sup>, CD5<sup>+/-</sup>, CD10<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD23<sup>-</sup>). Ces critères excluent de manière satisfaisante d'autres affections lymphoprolifératives, notamment une LLC (chapitre 9) et un lymphome à cellules du manteau (chapitre 10).

### ● Manifestations cliniques

Faiblesse, fatigue et saignements, surtout de la zone oronale, sont les symptômes initiaux les plus courants. D'autres manifestations possibles sont : vision floue ou perturbée, dyspnée, perte de poids, troubles neurologiques, infections récurrentes et insuffisance cardiaque. Contrairement à ce que l'on observe en cas de myélome multiple, les lésions lytiques osseuses, l'insuffisance rénale et l'amylose sont rares. À l'examen physique, on note une pâleur, une hépatosplénomégalie et des adénopathies. L'examen du fond d'œil peut révéler des hémorragies rétinienues, des exsudats et de la congestion veineuse avec segmentation vasculaire (aspect en « saucisses »). Une neuropathie périphérique sensorimotrice est fréquente. L'atteinte pulmonaire se manifeste par des infiltrats diffus et des masses isolées.

### Examens de laboratoire

Presque tous les patients ont une anémie normochrome normocytaire plus ou moins profonde. L'électrophorèse du sérum montre un grand pic étroit ou une bande dense de classe IgM à l'immunofixation. La concentration globale d'IgM est élevée. Une chaîne légère monoclonale est détectée dans l'urine chez 80 % des patients, mais la quantité de protéines dans l'urine est généralement faible.

Le produit d'aspiration médullaire est souvent hypocellulaire, mais la biopsie est hypercellulaire et largement infiltrée par des cellules lymphoïdes et des plasmocytes. Le nombre de

mastocytes est fréquemment augmenté. La formation de rouleaux érythrocytaires est importante, et la vitesse de sédimentation est nettement accélérée. Environ 10 % des cas peuvent avoir une cryoglobulinémie de type I (voir plus loin).

### ● Diagnostic

Le diagnostic repose sur la combinaison de symptômes typiques et des signes physiques, la présence d'une IgM monoclonale et une proportion, dans la moelle osseuse, d'au moins 10 % de cellules lymphoplasmocytaires, qui expriment CD19, CD20 et CD22, alors que CD5 et CD10 ne sont détectés que chez quelques patients. En l'absence de symptômes, mais si la moelle osseuse contient 10 % ou plus de lymphoplasmocytes, la maladie de Waldenström est dite de type « couvant » ou « indolent ». Le diagnostic différentiel doit exclure un myélome multiple, une leucémie lymphoïde chronique et une GMSI de type IgM.

Lorsque les patients répondant aux critères diagnostiques de maladie de Waldenström ont moins de 3 g/dl d'IgM au moment du diagnostic, le syndrome est parfois appelé « lymphome lymphoplasmocytaire avec IgM monoclonale » (chapitre 10). Cependant, le tableau clinique (sauf l'hyperviscosité), le traitement et le pronostic de ces patients ne diffèrent pas de ceux des patients ayant un taux d'IgM de 3 g/dl ou plus; par conséquent, sur la base de la définition actuelle, ces patients sont considérés comme atteints de maladie de Waldenström.

## Prévention et traitement

Les patients ne doivent pas être traités à moins qu'ils ne soient anémiques ou ne souffrent de symptômes généraux : faiblesse, fatigue, sueurs nocturnes, perte de poids, hyperviscosité, hépatosplénomégalie ou adénopathie importante. Le rituximab, un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, s'avère efficace chez au moins 50 % des patients par ailleurs non traités. Les agents alkylants, comme le cyclophosphamide et le chlorambucil avec ou sans corticoïdes, ont également des effets bénéfiques. Un autre choix pour la thérapie est un analogue nucléosidique des purines, la fludarabine ou la 2-chlorodésoxyadénosine. En général, pour les patients peu symptomatiques, le rituximab en monothérapie est un excellent choix comme traitement initial. Pour les patients avec des symptômes plus avancés, notamment une anémie profonde ou une hyperviscosité, des traitements combinés sont préférables. L'association rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone est très active et préserve également la possibilité de mobiliser des cellules souches pour la greffe, le cas échéant. Une alternative est la cladribine avec ou sans rituximab.

En cas de récurrence, les agents utilisés dans le traitement initial peuvent être administrés à nouveau seuls ou combinés. La transplantation de cellules souches autologues peut être envisagée pour les patients qui ont rechuté.

Une abondance d'IgM monoclonale peut augmenter le volume plasmatique avec, en conséquence, une diminution apparente du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Les transfusions ne doivent donc pas être décidées uniquement sur la base de ces paramètres. L'hyperviscosité symptomatique doit être traitée par plasmaphérese. La médiane de survie des patients atteints de macroglobulinémie est de 5 ans.

## Syndrome d'hyperviscosité

Le syndrome d'hyperviscosité survient chez des patients atteints de maladie de Waldenström qui ont des taux élevés d'IgM monoclonale (> 5 g/dl) et parfois chez les personnes atteintes de myélome, en particulier de classe IgA. À concentration égale, les IgM ou IgA monoclonales causent une hyperviscosité sérique beaucoup plus souvent qu'une IgG monoclonale. En effet, les molécules d'IgM et d'IgA ont une plus forte tendance à polymériser. En règle générale, l'IgM forme des pentamères, tandis que l'IgA forme des dimères ou parfois des trimères; il s'agit donc d'ensembles moléculaires de grande taille. Un saignement nasal chronique et des gencives suintantes sont les symptômes les plus fréquents d'hyperviscosité, mais des saignements gastro-intestinaux ou après intervention chirurgicale peuvent également survenir. Les hémorragies rétiniennes sont fréquentes, et l'on peut observer une congestion veineuse avec segmentation (aspect de « saucisses ») et œdème papillaire (fig. 12-8). Le patient se plaint parfois de vue trouble ou de perte de vision. Des étourdissements, des maux de tête, des vertiges, du nystagmus, une diminution de l'audition, de l'ataxie, des paresthésies, une diplopie, de la somnolence et un coma sont des complications possibles. L'hyperviscosité peut précipiter ou aggraver une insuffisance cardiaque. La plupart des patients présentent des symptômes lorsque la viscosité relative est supérieure à 4 cP, mais la relation entre la viscosité sérique et les manifestations cliniques n'est pas précise. Les patients avec une hyperviscosité symptomatique doivent être traités par une plasmaphérèse et par une chimiothérapie dirigée contre le cancer sous-jacent. L'échange plasmatique de 3 à 4 l avec de l'albumine doit être pratiqué quotidiennement jusqu'à ce que le patient devienne asymptomatique. Cette mesure est rapidement efficace (deux à trois échanges) dans



**Fig. 12-8. Syndrome d'hyperviscosité.** Rétine de l'œil droit chez un patient atteint de la maladie de Waldenström et du syndrome d'hyperviscosité montrant les dilatations focales des veinules (« saucisses »), des hémorragies intrarétiniennes, des microanévrismes et des taches cotonneuses péripapillaires ainsi qu'un gonflement du disque (œdème papillaire).

le cas d'IgM monoclonales, qui sont essentiellement intravasculaires; avec des IgG monoclonales, plusieurs tentatives peuvent être nécessaires, car une quantité importante d'IgG peut se trouver dans l'espace extravasculaire.

## Maladies des chaînes lourdes (MCL)

Les MCL sont caractérisées par la présence d'une protéine M constituée par une portion de chaîne lourde d'immunoglobuline dans le sérum, l'urine ou les deux. Ces chaînes lourdes, libres de chaînes légères, sont produites par des cellules lymphoplasmocytaires néoplasiques. Il en existe trois types principaux : MCL- $\gamma$ , MCL- $\alpha$  et MCL- $\mu$ .

### MCL- $\gamma$

Les patients atteints de MCL- $\gamma$  ont souvent au départ une maladie de type lymphome, mais les conséquences cliniques sont variées et vont d'un état asymptomatique à un processus agressif lymphoprolifératif (chapitre 10). Environ 60 % des patients ont une hépatosplénomégalie et des adénopathies, alors qu'au début 80 % sont anémiques, presque tous l'étant finalement. L'électrophorèse montre souvent une bande large plus suggestive d'augmentation polyclonale que de protéine M. Le diagnostic repose sur l'identification par immunofixation d'une chaîne lourde  $\gamma$  monoclonale en l'absence de chaîne légère monoclonale  $\kappa$  ou  $\lambda$ .

La chimiothérapie, réservée aux patients symptomatiques, associe le melphalan et la prednisone, mais les protocoles utilisés contre un lymphome non hodgkinien (chapitre 10), comme la combinaison cyclophosphamide, vincristine et prednisone, conviennent également. Le pronostic de la MCL- $\gamma$  est variable; il va de la présence asymptomatique et stable d'une chaîne lourde monoclonale dans le sérum ou l'urine à une dégradation rapide en quelques semaines.

### MCL- $\alpha$

La MCL- $\alpha$  est la forme la plus courante et touche surtout des patients de la région méditerranéenne et du Moyen-Orient, en général entre 20 et 40 ans. Environ 60 % sont des hommes. Le plus souvent, le tractus gastro-intestinal est impliqué, avec en conséquence malabsorption, diarrhée, stéatorrhée et perte de poids. L'infiltration plasmocytaire de la muqueuse jéjunale est la caractéristique histologique la plus fréquente. Par maladie immunoproliférative de l'intestin grêle, on désigne un syndrome caractérisé par des lésions intestinales bénignes mais qui ont les caractéristiques pathologiques des MCL- $\alpha$  sans synthèse de chaînes lourdes  $\alpha$ .

L'électrophorèse des protéines sériques est normale dans la moitié des cas; dans le reste, une bande large banale peut apparaître dans la région  $\alpha 2$  ou  $\beta$ . Le diagnostic repose sur l'identification d'une chaîne lourde  $\alpha$  monoclonale à l'immunofixation, sans l'expression de chaîne légère  $\kappa$  monoclonale ou  $\lambda$ . La quantité de chaîne lourde  $\alpha$  dans l'urine est faible.

En l'absence de traitement, la MCL- $\alpha$  est généralement progressive et mortelle. Le traitement consiste en antibiotiques, tels que les tétracyclines, et l'éradication de toute infection parasitaire concomitante. Les patients qui ne

répondent pas aux antibiotiques sont alors soumis à une chimiothérapie similaire à celle utilisée pour traiter le lymphome non hodgkinien, par exemple la cure CHOP qui comprend le cyclophosphamide, l'hydroxydaunomycine, la vincristine (Oncovin®) et la prednisone (chapitre 10).

### MCL- $\mu$

Cette maladie est caractérisée par la présence dans le sérum d'un fragment de chaîne  $\mu$  monoclonale détectée par immunofixation, sans expression de chaîne légère monoclonale  $\kappa$  ou  $\lambda$ .

Sauf un certain degré d'hypogammaglobulinémie, le tracé électrophorétique des protéines sériques ne montre habituellement rien d'anormal. Deux tiers des patients ont une protéinurie de Bence-Jones. La moelle osseuse est infiltrée de lymphocytes, de plasmocytes et de cellules lymphoplasmacytoïdes. Une vacuolisation des plasmocytes est fréquente et devrait suggérer la possibilité d'une MCL. La survie des patients atteints d'une MCL- $\mu$  varie de quelques mois à plusieurs années. Le traitement est à base de corticoïdes et d'agents alkylants.

## Cryoglobulinémie

Les cryoglobulines sont des protéines plasmatiques qui précipitent à froid et se dissolvent à chaud. Les syndromes correspondants sont dits idiopathiques, ou essentiels, quand ils ne sont pas associés à une maladie reconnaissable. Les cryoglobulines sont classées en trois types : type I (monoclonal), type II (mélange monoclonal et polyclonal) et type III (polyclonal).

### Cryoglobulinémie de type I

Une cryoglobulinémie de type I (monoclonal) appartient le plus souvent à la classe IgM ou IgG; on a rapporté quelques cas où l'IgA ou une protéine de Bence-Jones était en cause. La plupart des patients, malgré une abondante cryoglobuline de type I, sont tout à fait asymptomatiques. D'autres avec une cryoglobuline monoclonale de 1 à 2 g/dl peuvent montrer des signes de vasculite. Celle-ci se manifeste lorsque la température se refroidissant quelque peu déclenche la précipitation de la cryoglobuline; les symptômes sont alors de la douleur, du purpura, le phénomène de Raynaud, de la cyanose, et même une ulcération et une desquamation de la peau et du tissu sous-cutané (fig. 12-9). Les cryoglobulines de type I sont associées à une macroglobulinémie, à un myélome multiple ou une GMSI. Lorsque la cryoglobulinémie est de nature IgM, les patients symptomatiques sont traités comme s'ils étaient atteints d'une maladie de Waldenström, et comme s'ils avaient un myélome multiple lorsqu'il s'agit d'une autre classe d'immunoglobuline.

### Cryoglobulinémie de type II

Une cryoglobulinémie de type II (mixte) consiste typiquement en un complexe immun formé par l'association d'une protéine M IgM et d'IgG polyclonales, mais on observe également des IgG ou IgA monoclonales liées à des IgM poly-



**Fig. 12-9.** Infarctus cutané dans un cas de cryoglobulinémie. La peau a un aspect réticulé à la suite d'une fuite de globules rouges à partir de capillaires cutanés endommagés. En raison de l'obstruction des vaisseaux, des sites périphériques se sont nécrosés et ulcérés. Ce patient a finalement dû subir une chirurgie plastique. (Source : Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine, 3<sup>rd</sup> ed. Londres : Mosby; 2003.)

clonales. Le tracé électrophorétique des protéines sériques est en général normal ou montre une hypergammaglobulinémie polyclonale diffuse. La quantité de cryoglobuline mixte est le plus souvent inférieure à 0,2 g/dl. Malgré la présence du composant monoclonal, on ne trouve pas, chez la plupart des patients, de prolifération plasmocytaire clonale, mais plutôt des marqueurs sérologiques d'infection par le virus de l'hépatite C. À l'heure actuelle, l'hépatite C est considérée comme étant la cause de la plupart des cas de cryoglobulinémie de type II.

La plupart des manifestations cliniques sont liées au développement d'une vasculite et sont notamment : purpura palpable, livedo réticulaire, polyarthralgies et neuropathie. L'atteinte des articulations, en général symétrique, entraîne rarement des déformations. Le phénomène de Raynaud, une nécrose cutanée et une atteinte neurologique sont d'autres complications possibles. Dans près de 80 % des cas, des biopsies rénales révèlent des lésions glomérulaires, qui peuvent entraîner un syndrome néphrotique, mais une insuffisance rénale grave est rare.

L'administration précoce de corticoïdes est le traitement le plus fréquent, mais il faut traiter l'hépatite C sous-jacente par l'interféron- $\alpha 2$  ou la ribavirine. En l'absence de réponse, des agents comme le cyclophosphamide, le chlorambucil, l'azathioprine ou le rituximab peuvent supprimer la production du composant monoclonal. Si les symptômes s'aggravent, le traitement d'urgence est une plasmaphérese (avec circuit réchauffé), qui soulage en éliminant les complexes immuns circulants.

### Cryoglobulinémie de type III

La cryoglobulinémie de type III (polyclonal) ne contient pas de composant monoclonal et n'est pas associée à une prolifération clonale de plasmocytes. Elle peut survenir chez de nombreux patients atteints d'infection chronique ou d'une maladie inflammatoire. Elle n'a généralement pas de conséquence clinique, à moins qu'elle ne soit associée à une hépatite C chronique.

## Références

- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; **348** : 1875–83.
- Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma : results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; **28** : 4621–9.
- Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma : a randomized Southwest Oncology Group Trial (S0232). *Blood* 2010; **116** : 5838–41.
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma : an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; **11** : 29–37.
- Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma : a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; **11** : 934–41.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; **349** : 2495–502.
- Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06) : a randomised trial. *Lancet* 2007; **370** : 1209–18.
- Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma : randomised controlled trial. *Lancet* 2006; **367** : 825–31.
- Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma : IFM 01/01 Trial. *J Clin Oncol* 2009; **27** : 3664–70.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; **359** : 906–17.
- Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; **357** : 2123–32.
- Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; **357** : 2133–42.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; **352** : 2487–98.
- Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; **376** : 1989–99.

## Lectures suggérées

- Landgren O, Waxman AJ. Multiple myeloma precursor disease. *JAMA* 2010; **304** : 2397–404. *Revue consacrée aux gammopathies monoclonales de signification indéterminée.*
- Laubach J, Richardson P, Anderson K. Multiple myeloma. *Annu Rev Med* 2011; **62** : 249–64. *Revue.*
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; **364** : 1046–60. *Revue.*
- Rajkumar SV. Multiple myeloma : 2011 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2011; **86** : 57–65. *Propose une prise en charge du myélome à la fois détaillée et adaptée au risque.*

# Amylose

Morie A. Gertz

(Chapitre 194, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## ● Définition

L'amylose à chaîne légère d'immunoglobuline est caractérisée par une population clonale de plasmocytes dans la moelle osseuse qui produit des chaînes légères monoclonales de type  $\kappa$  ou  $\lambda$ , comme molécules intactes ou sous forme de fragments. Les chaînes légères, au lieu de la configuration  $\alpha$ -hélicoïdale de la plupart des protéines, ont une structure en feuillet  $\beta$  plissé, qui favorise leur précipitation et leurs dépôts dans les tissus, ce qui finit par perturber la fonction des organes. La configuration en feuillet  $\beta$  plissé est responsable des propriétés tinctoriales; lorsque la protéine est colorée par le rouge Congo et exposée à une lumière polarisée, une biréfringence vert pomme apparaît et fournit le diagnostic. L'amylose systémique à chaîne légère (AL) doit être distinguée de l'amylose, beaucoup moins fréquente, associée à une infection chronique ou à une arthropathie inflammatoire (secondaire ou AA); elle doit l'être également des cardiomyopathies et neuropathies amyloïdes héréditaires (familiales ou AF).

## ● Manifestations cliniques

L'amylose est particulièrement difficile à diagnostiquer et constitue un défi pour les internistes. Les symptômes initiaux peuvent être très larges et ressemblent à des troubles beaucoup plus communs (tableau 13-1). Les signes incluent un épaississement de la langue avec des indentations et des pincements ou un purpura périorbitaire, conséquence de la fragilité vasculaire. Les signes sont spécifiques, mais manquent de sensibilité, en ce sens qu'ils ne sont pas présents chez plus de 20 % des patients. Aucune technique d'imagerie et aucun examen de laboratoire ne fournissent à eux seuls le diagnostic de la maladie. Le clinicien doit donc être conscient de la possibilité d'une amylose, ou bien elle peut lui échapper. Le rein est souvent impliqué dans l'amylose. Le diagnostic doit être évoqué chez tout patient avec une protéinurie de type néphrotique non diabétique. Une augmentation spectaculaire du taux de cholestérol sanguin (médiane de 270 mg/dl) peut être un premier signe chez un tiers des patients atteints d'amylose avec syndrome néphrotique. Aussi, une analyse d'urine pour recherche de protéinurie doit être effectuée chez tout patient dont la cholestérolémie a brusquement augmenté. Si une glomérulopathie à changements minimes était présumée, un patient non

diabétique avec protéinurie pourrait recevoir empiriquement une cure de corticoïde. Or, ce traitement retarde le diagnostic d'amylose et permet ainsi que la maladie s'étende à d'autres organes. En cas de syndrome néphrotique non diabétique, 10 % des biopsies rénales s'avèrent par la suite contenir de la substance amyloïde. Dans l'AL, une biopsie rénale transcutanée n'augmente pas l'incidence des saignements.

L'amylose atteint le cœur chez environ 50 % des patients, et le diagnostic est difficile car la fatigue est souvent la seule manifestation. Comme la maladie cardiaque amyloïde entraîne une insuffisance diastolique, les signes typiques de la cardiomyopathie (silhouette cardiaque agrandie à la radiographie thoracique, fraction d'éjection basse à l'échocardiographie et redistribution vasculaire pulmonaire) sont absents. L'effet de l'amylose sur le cœur est un mauvais remplissage pendant la diastole. Les patients ont un faible volume télédiastolique et, par conséquent, un faible volume d'éjection en dépit d'une fraction d'éjection tout à fait normale. Le tracé électrocardiographique ressemble souvent à celui d'un infarctus et peut être interprété comme un signe d'in-

**Tableau 13-1 Symptômes, signes et syndromes de l'amylose**

Symptômes et signes
Symptômes courants : fatigue, œdème, dyspnée, anorexie, paresthésies
Symptômes rares : claudication, douleurs et raideurs articulaires, syndrome sec
Signes courants : purpura périorbitaire, glossomégalie, hépatomégalie
Signes rares : infiltration cireuse des paupières, signe de l'épaulette
Syndromes
Syndrome néphrotique non diabétique
Cardiomyopathie non ischémique avec un échocardiogramme montrant une « hypertrophie »
Hépatomégalie ou augmentation de la phosphatase alcaline, sans anomalie à l'imagerie
Neuropathie périphérique avec gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique avec dysfonctions autonomes
Myélome atypique avec chaînes légères monoclonales et faible plasmocytose médullaire

farctus ischémique silencieux ; cela entraîne une coronarographie, qui est invariablement négative (sauf si le patient est en plus coronarien). L'épaississement des parois cardiaques par l'infiltration amyloïde montré par l'échocardiographie est souvent pris à tort pour une hypertrophie ventriculaire gauche, la cause de l'insuffisance cardiaque étant alors attribuée à une hypertension silencieuse ou, à défaut, à une cardiomyopathie hypertrophique. L'échocardiographie montre fréquemment une insuffisance des valves mitrale et tricuspide. Une cardiomyopathie restrictive a été confondue avec une maladie péricardique, et des patients ont subi une péricardectomie inutile, sans bénéfice clinique. Le classique aspect granuleux ou de verre dépoli à l'échocardiographie n'est pas utile au diagnostic. Les patients atteints d'amylose présentent rarement des symptômes de maladie cardiaque ischémique. En imagerie par résonance magnétique avec gadolinium, le rehaussement est retardé chez 69 % des patients atteints d'amylose cardiaque. Le rehaussement myocardique est associé à une augmentation de la masse ventriculaire et une altération de la fonction systolique du ventricule gauche.

Le foie est impliqué chez 13 % des patients. Les manifestations typiques sont une hépatomégalie et une augmentation du taux de phosphatase alcaline sérique. L'augmentation des transaminases et de la bilirubine est un signe tardif. L'imagerie n'est pas utile, et la capture hépatique est homogène. De nombreux patients subissent des examens ayant pour but la recherche de métastases. Une biopsie du foie n'est pas contre-indiquée en présence d'amylose hépatique, car le risque d'hémorragie n'est pas accru. Chez de rares patients, une rupture spontanée de la rate peut survenir. Une déficience acquise du facteur X de la coagulation est propre à l'AL et peut être responsable d'une grave hémorragie. Le taux remonte avec un traitement efficace parce que la cause est la fixation du facteur aux fibrilles d'amyloïde.

La neuropathie périphérique associée à l'amylose commence dans les extrémités inférieures ; elle est symétrique et généralement sensorielle ou sensorimotrice. Quand une protéine monoclonale est détectée, les diagnostics fréquents sont soit une polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique, soit une neuropathie associée à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée, car l'amylose n'a pas été prise en compte dans le diagnostic différentiel. Une neuropathie autonome associée se développe chez environ 4 % des patients et peut se manifester par une hypotension orthostatique, qui peut être attribuée par erreur à une insuffisance cardiaque. Des troubles du système autonome intestinal sont des complications fréquentes. Ils peuvent affecter soit la partie supérieure de l'intestin, ce qui entraîne une pseudo-obstruction récurrente et des vomissements, soit la partie inférieure, ce qui provoque une alternance de constipation et d'incontinence fécale. La diarrhée causée par une dysautonomie a été diagnostiquée à tort comme une colite collagène lorsque des dépôts éosinophiles ont été trouvés dans la muqueuse intestinale par coloration à l'hématoxyline-éosine en l'absence de coloration au rouge Congo. Un syndrome du canal carpien survient chez environ 13 % des patients ; il ne peut être distingué cliniquement du syndrome associé à des microtraumatismes répétés, mais souvent la libération chirurgicale ne parvient pas à l'améliorer. Une pneumopathie interstitielle,

une pseudoclaudication, des dépôts périarticulaires, une perte de poids inexplicée sont des manifestations rares.

Une amylose systémique peut être confondue avec un myélome multiple débutant (chapitre 12). Chez des patients qui présentent des symptômes vagues de fatigue et de l'œdème, on trouve une protéine monoclonale dans l'urine, et une biopsie de moelle osseuse révèle une plasmocytose clonale avec une médiane de 5 % de plasmocytes médullaires, mais un quart des patients ont plus de 10 % de plasmocytes dans la moelle osseuse, ce qui est considéré comme un critère diagnostique de myélome multiple. Lorsque le syndrome amyloïde sous-jacent n'est pas détecté, ces patients sont souvent considérés comme atteints d'un myélome multiple atypique. Chez ces patients, si la démarche diagnostique susceptible d'exclure l'amylose n'a pas été effectuée, un diagnostic erroné de rein myélomateux ou de neuropathie démyélinisante risque d'être posé.

## ● Diagnostic

### Dépistage de l'amylose

Même si l'on trouve une protéinurie chez un patient non diabétique, une cardiomyopathie ischémique sans facteur de risque, une hépatomégalie inexplicée, une neuropathie périphérique ou autonome ou un syndrome du canal carpien, le diagnostic le plus probable n'est pas nécessairement une amylose. Cette maladie ne touche par an que 8 personnes sur un million, et une biopsie de routine n'est pas justifiée chaque fois que des symptômes compatibles se manifestent. Le signe physique classique du purpura périorbitaire ne s'observe que chez 10 % des patients ; souvent, il ne consiste qu'en éruptions pétiécales sur les paupières et passe facilement inaperçu. L'épaississement de la langue survient chez 10 à 15 % des patients et, par conséquent, même s'il est spécifique, ce symptôme n'est pas assez sensible pour contribuer au diagnostic. Chez certains patients, la macroglossie peut ne pas être remarquée ou elle peut être attribuée à une acromégalie ; la langue peut aussi être biopsiée inutilement en raison d'une suspicion de carcinome épidermoïde. Si la biopsie n'est pas une technique de dépistage appropriée, quel algorithme faut-il alors suivre pour que l'amylose à chaîne légère puisse être identifiée ?

Par définition, l'amylose est une dyscrasie plasmocytaire (chapitre 12) ; par conséquent, une anomalie des immunoglobulines est détectable chez presque tous les patients soit par immunofixation du sérum ou de l'urine, soit par dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines. Quand un patient présente un syndrome clinique compatible, ces analyses devraient être pratiquées avant que des examens diagnostiques invasifs ne soient entrepris (fig. 13-1). Une simple électrophorèse des protéines sériques sans immunofixation est insuffisante, car la concentration des protéines monoclonales est très faible chez la plupart des patients et le pic correspondant n'est pas visible. Lorsque ces trois examens (immunofixation du sérum et de l'urine plus dosage des chaînes légères) sont utilisés en combinaison, la sensibilité est de 100 %. Si une protéine monoclonale est détectée, d'autres investigations doivent être lancées, comme décrit plus loin. En l'absence de protéine monoclonale, trois possibilités existent :

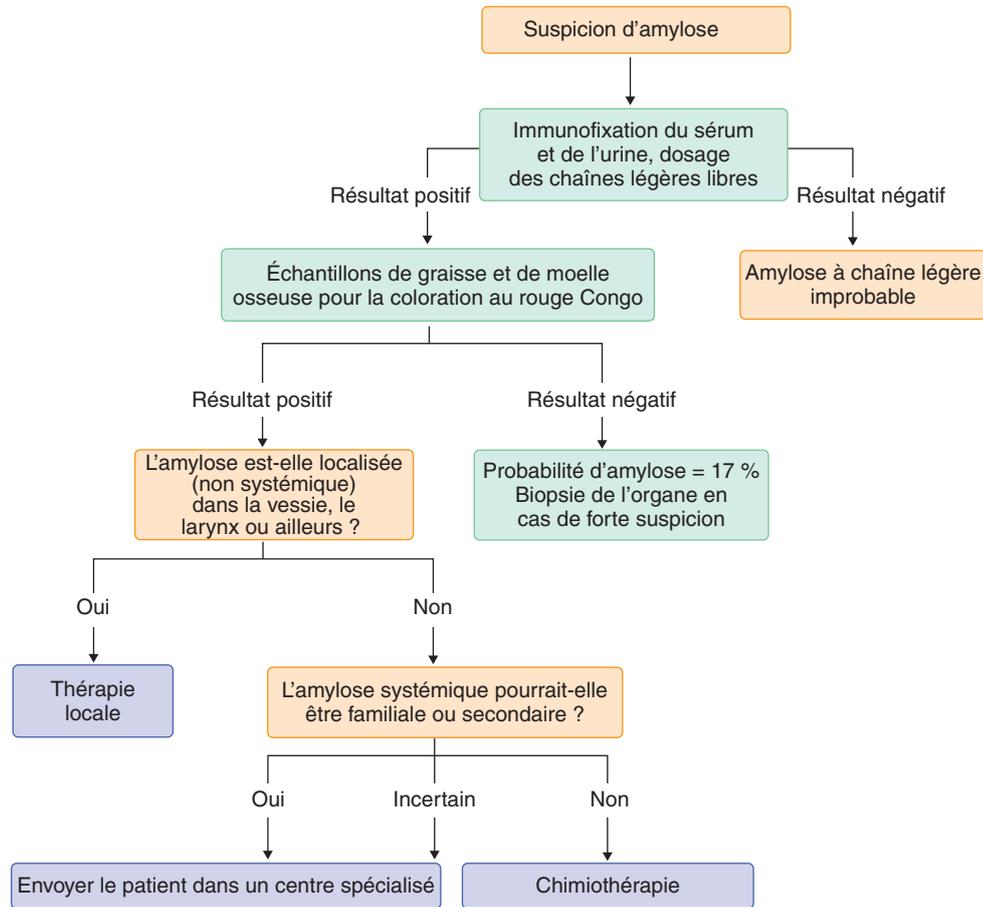


Fig. 13-1. Algorithme pour une démarche diagnostique rentable en cas d'amylose systémique à chaîne légère.

(1) le patient n'est pas atteint d'amylose; (2) si l'on sait que le patient est atteint d'amylose, celle-ci peut être localisée plutôt que systémique; (3) si l'on sait que le patient est atteint d'amylose systémique, celle-ci peut être du type systémique sénile ou du type familial plutôt que du type d'amylose à chaîne légère.

#### Confirmer le diagnostic d'amylose

Compte tenu du pronostic grave de l'amylose à chaîne légère, le diagnostic doit être confirmé dans tous les cas par une biopsie (avec coloration au rouge Congo). Il semble raisonnable de biopsier un rein quand la protéinurie est le symptôme principal, le cœur en cas de cardiomyopathie, le foie en cas d'hépatomégalie avec augmentation de la phosphatase alcaline, ou un nerf en cas de perte fonctionnelle sensorimotrice, mais en pratique ces mesures, invasives et parfois risquées, ne sont pas nécessaires. L'aspiration de graisse sous-cutanée est un procédé ambulatoire qui fournit un résultat dans les 24 heures et peut mettre en évidence des dépôts amyloïdes chez 70 % des patients. La moelle osseuse est un second site de biopsie pratique, et ce test est souvent nécessaire pour exclure la possibilité d'un myélome multiple associé. La biopsie médullaire est positive dans 50 % des cas. La combinaison de l'aspiration de graisse sous-cutanée et d'une biopsie de moelle osseuse permet la détection d'amy-

loïde chez 87 % des patients. Les autres patients doivent subir une biopsie de l'organe concerné.

Une fois que les dépôts amyloïdes ont été détectés dans les tissus, des examens diagnostiques sont encore nécessaires. La présence d'une protéine monoclonale dans le sérum ou l'urine et la présence de dépôts congophiles dans les tissus ne prouvent pas que l'amylose à chaîne légère soit à l'origine. D'autres démarches diagnostiques sont essentielles pour que le type de substance amyloïde puisse être classifié avant l'instauration du traitement. Un examen immunohistochimique tissulaire peut être utile, mais la conformation altérée de la chaîne légère de l'amyloïde empêche souvent les épitopes d'être reconnus par les antisérums commerciaux; aussi, les résultats faussement négatifs sont fréquents. L'analyse du dépôt amyloïde par spectrométrie de masse peut être appliquée à des tissus inclus dans la paraffine et peut identifier la nature de la substance amyloïde par séquençage direct des acides aminés, ne laissant aucun doute sur l'origine de la protéine amyloïde. L'incidence des gammopathies monoclonales chez les personnes âgées oscille entre 3 et 5 %. Par conséquent, on peut s'attendre à ce qu'une fraction de patients atteints d'amylose systémique sénile, localisée ou familiale ait une gammopathie monoclonale associée, ce qui peut induire en erreur. L'analyse par spectroscopie de masse est réalisable sur le tissu gras sous-cutané.

## Traitement

Auparavant, on considérait l'amylose comme incurable et toujours mortelle. Avec les thérapies actuelles, on obtient régulièrement des taux de réponse d'environ 70 % et, selon plusieurs rapports, la durée médiane de survie pourrait dépasser 5 ans. Idéalement, il faudrait que des agents puissent corriger le repliement anormal de la protéine et la rendre soluble, mais ils ne sont pas disponibles. La source de chaîne légère d'immunoglobuline est la population clonale plasmocytaire dans la moelle osseuse. Toutes les thérapies connues sont destinées à la destruction de ce clone plasmocytaire. Les deux choix sont généralement la chimiothérapie à dose traditionnelle ou la chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches autologues. Mais, en raison d'un âge avancé, d'une dysfonction cardiaque ou d'une insuffisance rénale, la plupart des patients sont exclus de la thérapie à haute dose. Les traitements actuels comprennent des combinaisons de melphalan, dexaméthasone, bortézomib et lénalidomide. Le rôle de la thérapie à haute dose avec greffe de cellules souches dans le traitement de l'amylose reste controversé<sup>1,2</sup>. Un traitement efficace peut corriger un syndrome néphrotique, une insuffisance cardiaque et une hépatomégalie. L'imagerie a montré la régression de dépôts amyloïdes après suppression de la synthèse de la chaîne légère.

### Évaluation des effets de la thérapie

Comme nous l'avons vu, le dosage de chaîne légère libre d'immunoglobuline dans le sérum est utile comme test de dépistage chez les patients dont le tableau clinique est compatible avec une amylose. Ce test est également utilisé pour suivre l'effet thérapeutique; en effet, le taux de chaîne légère est quantifiable et reproductible. Sur la base des critères actuels de réponse hématologique, une thérapie réussie est caractérisée par une réduction de 50 % du taux anormal de la chaîne légère libre. Puisque la toxicité tissulaire de l'amyloïde est liée au dépôt de petites quantités de chaîne légère, il n'est pas certain que le succès exige l'élimination complète de la chaîne légère. Des études ont montré que les patients chez qui une normalisation complète de la chaîne légère libre a été obtenue ont un meilleur pronostic, mais il n'est pas certain que les patients qui n'atteignent pas ce niveau de réponse doivent être soumis à un traitement plus intensif dans le but de supprimer ce précurseur sérique de l'amyloïde pathogène.

### ● Pronostic

Le pronostic des patients atteints d'amylose à chaîne légère dépend de l'étendue de l'atteinte cardiaque. Avec l'avènement de l'hémodialyse de routine, les décès dus à l'insuffisance rénale sont rares. Plus le cœur est atteint, plus la survie du patient est courte. L'échocardiographie fournit des informations utiles à propos de la fraction d'éjection, de l'épaisseur du septum ventriculaire et de la paroi libre du ventricule gauche ainsi que du pourcentage de déformation (la vitesse avec laquelle la paroi se raccourcit). L'échocardiographie Doppler permet des mesures quantitatives de la fonction diastolique et montre le ralentissement de la circulation sanguine dans la chambre ventriculaire, la gauche se remplis-

sant insuffisamment. Cette « rigidité » mesurée par le temps de décélération fournit des informations utiles notamment sur les perspectives de survie.

Les biomarqueurs cardiaques sont des mesures extrêmement sensibles de la fonction myocardique, sont reproductibles, et peuvent servir non seulement au pronostic, mais aussi au suivi de la réponse cardiaque après un traitement efficace. Chez les patients atteints d'amylose, les taux sériques de troponine et de NT-proBNP (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) sont des paramètres prédictifs de survie très fiables. Sur la base de ces deux biomarqueurs cardiaques, on a mis au point un système de stadification afin de prévoir la survie avec précision. Dans des essais cliniques de traitement de l'amylose, la moitié des patients avec des augmentations extrêmes de ces marqueurs n'ont pas pu terminer les 3 mois de traitement.

### Autres formes d'amylose

Une amylose localisée peut être confondue avec l'amylose systémique, mais elle a un bien meilleur pronostic. Ces patients n'ont généralement pas besoin d'une thérapie systémique; un traitement de soutien ou limité au site de dépôt peut suffire. L'emplacement des dépôts amyloïdes peut fournir des indications sur leur composition. Des sites typiques pour un dépôt amyloïde localisé sont notamment l'uretère, la vessie, l'urètre et la prostate. Le traitement consiste en une résection cystoscopique ou en une instillation intravésicale de diméthylsulfoxyde. La plupart des formes d'amylose cutanée sont de type localisé, bien qu'une amyloïdose cutanée nodulaire se soit développée au cours d'une AL systémique à chaîne légère. Les formes trachéobronchique, laryngée et nodulaire pulmonaire sont localisées, ne sont pas associées à une dyscrasie plasmocytaire et ne requièrent généralement qu'un traitement local. L'amylose nodulaire pulmonaire est souvent diagnostiquée après une thoracotomie pour un nodule pulmonaire présumé cancéreux. La plupart des cas d'amylose laryngée sont trouvés à l'occasion d'une visite du patient chez un otorhinolaryngologiste pour enrrouement; une biopsie endoscopique peut alors révéler des dépôts amyloïdes. Chez les patients atteints d'amylose localisée, aucune protéine monoclonale n'est décelée dans le sérum ou l'urine et le rapport des chaînes légères libres est normal. L'amylose localisée dans la maladie d'Alzheimer est chimiquement apparentée à une amylose à chaîne légère, mais les patients atteints d'amylose à chaîne légère n'ont pas de risque accru de démence.

L'amyloïdose systémique sénile est la conséquence du dépôt d'une protéine sérique normale, la transthyrétine, dans le myocarde. Elle a un bien meilleur pronostic qu'une AL cardiaque, mais nécessite généralement une biopsie endomyocardique pour le diagnostic; la plupart des patients ont plus de 70 ans. Une protéine monoclonale peut être présente, mais c'est de manière fortuite, et la confirmation nécessite généralement une analyse des tissus chargés de la substance amyloïde. Le traitement est essentiellement de soutien. Le tableau clinique de l'amylose systémique sénile ne se distingue pas de celui de l'AL cardiaque.

L'amylose familiale est rare aux États-Unis et ne représente que 3 % des cas d'amylose systémique. Son tableau clinique complet est le même que celui d'une amylose, avec

cardiomyopathie, neuropathie périphérique et protéinurie. Les patients n'ont pas de protéine monoclonale; en effet, le précurseur des dépôts est une forme mutante de la transthyrétine, du fibrinogène, du lysozyme ou de l'apolipoprotéine A. Quelques patients atteints d'amylose familiale ont bénéficié d'une transplantation hépatique. Une forme très importante de l'amylose familiale aux États-Unis est associée à un allèle de la protéine sérique normale, la transthyrétine (TTR), dans laquelle l'isoleucine remplace la valine en position 122 (TTR Val-122-Ile). La prévalence de cette mutation chez les Noirs aux États-Unis atteint 3,9 %. Les hétérozygotes de cette TTR mutée sont prédisposés à une cardiomyopathie tardive. L'échocardiographie montre un épaississement de la paroi. Au début, l'insuffisance cardiaque est souvent bénigne. Le pronostic est bien meilleur que celui d'une AL cardiaque, mais son identification a des implications importantes pour le conseil génétique.

### Amylose secondaire

Une amylose systémique secondaire est la forme la plus rare dans les pays occidentaux. Auparavant, elle était une conséquence d'une inflammation chronique incontrôlée, le plus souvent une infection, notamment une tuberculose ou une ostéomyélite. Aujourd'hui, elle se développe principalement chez les patients atteints d'un syndrome inflammatoire rhumatismal difficile à contrôler, par exemple une arthrite juvénile ou une spondylarthrite ankylosante. Ces patients présentent un syndrome néphrotique, de la diarrhée due à l'implication intestinale et une thrombopénie. La suppression

du processus inflammatoire est suivie de la régression des dépôts amyloïdes. Il existe des formes familiales d'amylose secondaire associée aux fièvres périodiques familiales, la plus courante étant la fièvre méditerranéenne familiale due à des mutations du récepteur du facteur de nécrose tumorale.

## Références

1. Mhaskar R, Kumar A, Behera M, et al. Role of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation in primary systemic amyloidosis: a systematic review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; **15**: 893–902.
2. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1083–93.

## Lectures suggérées

- Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis : advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; **2010** : 287–94. *Revue.*
- Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis : 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; **86** : 180–6. *Revue.*
- Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Recent improvements in survival in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. *Mayo Clin Proc* 2011; **86** : 12–8. *La survie à 4 ans est passée de 21 % en 1977–1986 à 42 % actuellement.*
- Stangou AJ, Banner NR, Hendry BM, et al. Hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis : phenotypic characterization of a systemic disease and the role of liver transplantation. *Blood* 2010; **115** : 2998–3007. *Une transplantation foie–rein est curative.*

# Tumeurs du système nerveux central – Hypertension et hypotension intracrâniennes

Lisa M. DeAngelis

(Chapitre 195, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## Tumeurs intracrâniennes

### Approche générale des tumeurs cérébrales

#### ● Épidémiologie

Environ 17 000 nouvelles tumeurs primaires du cerveau et nouveaux cancers du système nerveux sont diagnostiqués chaque année aux États-Unis; la fréquence des tumeurs du système nerveux central (SNC) est ainsi deux fois supérieure à celle de la maladie de Hodgkin et atteint environ un tiers de celle du mélanome. En revanche, les métastases intracrâniennes sont cinq fois plus fréquentes que les tumeurs cérébrales primaires. Plus de 120 types de tumeurs cérébrales primaires proviennent des cellules qui composent le SNC (tableau 14-1). En pratique clinique, outre la classification des tumeurs par leur cellule d'origine, il est souvent utile de classer une tumeur intracrânienne en fonction de son site, par exemple les tumeurs de la région pinéale ou les tumeurs hypophysaires et suprasellaires.

#### ● Physiopathologie

Contrairement aux tumeurs provenant d'autres sites corporels, celles qui se développent dans le cerveau montrent peu de différence clinique entre les formes bénignes et malignes. La croissance des tumeurs cérébrales est restreinte au SNC; elles métastasent rarement, sinon jamais, dans d'autres organes. Dans le SNC, une tumeur maligne a de fortes caractéristiques pathologiques : invasion tissulaire locale, néovascularisation, nécrose régionale et atypie cytologique. Ces propriétés favorisent la croissance des cellules malignes et donc une expansion rapide avec, souvent, une récurrence peu après le traitement. Les tumeurs dépourvues de ces caractéristiques histologiques agressives sont de

préférence classées comme étant de grade inférieur plutôt que de grade bénin. De nombreuses tumeurs de bas grade continuent à croître dans le SNC, causant des troubles neurologiques progressifs, et certaines peuvent acquérir un phénotype cancéreux au fil du temps. Les tumeurs de bas grade qui se transforment en tumeurs de haut grade sont principalement les tumeurs intra-axiales, qui ne peuvent pas être guéries par résection en raison de leur infiltration diffuse du cerveau. Presque toutes les tumeurs vraiment bénignes du SNC sont extra-axiales, comme les méningiomes et les neurinomes de l'acoustique, qui peuvent être guéris par résection chirurgicale complète.

#### ● Manifestations cliniques

Une tumeur cérébrale peut se manifester par deux types de symptomatologie, le patient pouvant montrer l'un des deux ou les deux simultanément. Les *symptômes généraux*, qui reflètent généralement une augmentation de la pression intracrânienne (PIC), accompagnent souvent les tumeurs cérébrales; ils comprennent des maux de tête, de la léthargie, un changement de personnalité, des nausées et des vomissements. Les *symptômes de latéralisation* reflètent une localisation spécifique de la tumeur; ils se manifestent par une hémiparésie, une aphasie, des déficits hémisensoriels, des troubles du champ visuel et des convulsions (tableau 14-2).

La plupart des patients ont des symptômes qui progressent en une semaine ou quelques mois. Une intensification soudaine des symptômes peut précipiter la première visite du patient chez le médecin, mais une anamnèse attentive révèle généralement des symptômes qui existaient avant la détérioration aiguë et s'aggravaient lentement au fil du temps. Deux exceptions sont, d'une part, une crise d'épilepsie chez un individu précédemment asymptomatique et, d'autre part, une hémorragie soudaine dans la tumeur.

**Tableau 14-1 Classement des tumeurs du cerveau par l'Organisation mondiale de la santé\***

Tumeurs des tissus neuroépithéliaux
Tumeurs astrocytaires
Astrocytome
Astrocytome anaplasique (cancer)
Glioblastome multiforme
Astrocytome pilocytique
Xanthoastrocytome pléomorphe
Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes
Oligodendrogliomes
Oligodendrogliome
Oligodendrogliome anaplasique (cancer)
Tumeurs épendymaires
Épendymome
Épendymome anaplasique (cancer)
Épendymome myxopapillaire (tumeur spinale)
Subépendymome
Gliomes mixtes
Oligoastrocytome
Oligoastrocytome anaplasique (cancer)
Plexus choroïdes
Papillome des plexus choroïdes
Carcinome des plexus choroïdes
Tumeurs neuronales et mixtes glioneurales
Gangliocytome
Tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique
Gangliogliome
Gangliogliome anaplasique (cancer)
Neurocytome central
Tumeurs parenchymateuses pinéales
Pinéocytome
Pinéoblastome
Tumeurs embryonnaires
Médulloblastome
Tumeur neuroectodermique primitive
Tumeurs de nerfs crâniens et spinaux
Schwannome
Neurofibrome
Tumeurs des méninges
Méningiome
Hémangiopéricytome
Hémangioblastome
Lymphomes primitifs du système nerveux central
Tumeurs des cellules germinales
Germinome
Carcinome embryonnaire
Tumeur du sac vitellin (tumeur du sinus endodermique)
Choriocarcinome
Tératome
Tumeurs mixtes des cellules germinales
Kystes et lésions de type tumoral
Kyste de la fente de Rathke
Kyste épidermoïde
Kyste dermoïde
Kyste colloïde du troisième ventricule
Tumeurs de la région sellaire
Adénome hypophysaire
Cancer de l'hypophyse
Craniopharyngiome
Tumeurs métastatiques
* Classification abrégée et modifiée de l'Organisation mondiale de la santé.

**Tableau 14-2 Manifestations cliniques focales de tumeurs du cerveau**

Lobe frontal
Convulsions généralisées
Convulsions motrices focales (controlatérales)
Aphasie expressive (côté dominant)
Changements de comportement
Démence
Troubles de la marche, incontinence
Hémiparésie
Ganglions de la base
Hémiparésie (controlatérale)
Troubles du mouvement (rares)
Lobe pariétal
Aphasie réceptive (côté dominant)
Désorientation spatiale (côté non dominant)
Dysfonctionnement sensoriel cortical (controlatéral)
Hémianopsie (controlatérale)
Agnosie
Lobe occipital
Hémianopsie (controlatérale)
Troubles visuels (hallucinations)
Lobe temporal
Épilepsie partielle complexe (psychomotrice)
Crises épileptiques généralisées
Changements de comportement
Auras visuelles complexes et olfactives
Trouble du langage (côté dominant)
Déficit du champ visuel
Corps calleux
Démence (localisation en avant)
Perte de mémoire (localisation en arrière)
Changements de comportement
Asymptomatique (localisation au milieu)
Thalamus
Perte sensorielle (controlatérale)
Changements de comportement
Trouble du langage (côté dominant)
Mésencéphale/région pinéale
Parésie des mouvements oculaires verticaux
Anomalies pupillaires
Puberté précoce (garçons)
Selle/nerf optique/hypophyse
Endocrinopathie
Hémianopsie bitemporale
Troubles visuels monoculaires
Ophtalmoplégie (sinus caverneux)
Pont/moelle allongée
Dysfonctionnement des nerfs crâniens
Ataxie, nystagmus
Faiblesse, perte sensorielle
Spasticité
Angle pontocérébelleux
Surdité (ipsilatérale)
Perte de sensation du visage (ipsilatérale)
Faiblesse du visage (ipsilatérale)
Ataxie
Cervelet
Ataxie (ipsilatérale)
Nystagmus

Les symptômes des tumeurs cérébrales peuvent être causés par divers mécanismes : invasion du parenchyme cérébral, compression du cerveau par la tumeur ou l'œdème, circulation obstruée du liquide céphalorachidien (LCR) causée directement par la tumeur ou par un déplacement du tissu cérébral, engagement cérébral. L'invasion et la compression produisent généralement des symptômes focaux, dont beaucoup peuvent être soulagés par réduction de la compression.

L'obstruction à l'écoulement du LCR et l'engagement sont souvent une conséquence de l'élévation de la PIC et causent généralement des symptômes généralisés comme maux de tête, nausées et vomissements, mais ils peuvent aussi provoquer de faux signes de localisation, comme une paralysie du nerf abducens, à la suite d'une augmentation diffuse de la PIC.

Environ 35 % des tumeurs cérébrales se manifestent d'abord par des céphalées. Elles sont plus fréquentes chez les patients jeunes que chez les patients âgés; les patients dont la tumeur croît rapidement en souffrent plus souvent que ceux dont les tumeurs évoluent lentement (fig. 14-1). Des anomalies mentales et cognitives (aphasie, alexie, agnosie, etc.) peuvent être le reflet d'une tumeur locale ou d'une dégradation générale (léthargie, confusion, difficulté à trouver les mots, apathie, etc.). Environ un tiers des patients atteints de tumeurs cérébrales ont des convulsions et celles-

ci sont particulièrement fréquentes comme premier et seul symptôme d'une tumeur de bas grade. Les convulsions, qui sont focales parce qu'elles proviennent du site de la tumeur, peuvent rester limitées (par exemple sous forme de crise motrice focale), ou elles peuvent se généraliser et causer une syncope, parfois si rapidement que le patient, ou même un témoin attentif, ne remarque pas le caractère focal initial.

● Diagnostic

Imagerie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est de loin supérieure à la tomodensitométrie (TDM) et doit être utilisée dès qu'une tumeur intracrânienne est suspectée. L'IRM doit être réalisée avec et sans injection intraveineuse de gadolinium. Une IRM bien effectuée détecte toute tumeur intracrânienne et si elle s'avère normale, elle exclut tout néoplasme. L'IRM de certaines tumeurs extra-axiales (par exemple neurinome de l'acoustique, méningiome) est si typique que la confirmation histologique n'est pas nécessaire (tableau 14-3). Une lésion infiltrante non rehaussée par le produit de contraste, visible surtout en T2 ou sur des séquences FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*), est plus compatible avec un gliome de bas grade (fig. 14-2), tandis qu'une lésion rehaussée par le produit de contraste



Fig. 14-1. Méningiome. Tomodensitométrie avec contraste d'un méningiome chez un patient qui s'est présenté avec des déficits cognitifs légers. Elle montre la taille qu'une tumeur à croissance lente peut atteindre dans le cerveau. La tumeur a été complètement réséquée.

Tableau 14-3 Imagerie par résonance magnétique de tumeurs cérébrales fréquentes

Type de tumeur	Pas de contraste T1	Contraste T1	T2
Gliome malin	↓ densité	+	↑ densité
Gliome de bas grade	↓ densité	-	↑ densité
Lymphome primitif du système nerveux central	↑ densité	+	↑ densité
Méningiome	Iso à ↑	+	Iso à ↓
Neurinome de l'acoustique	↓ à iso	+	Iso à ↑
Métastases	↑ à ↓	+	Variable, ↑ à ↓

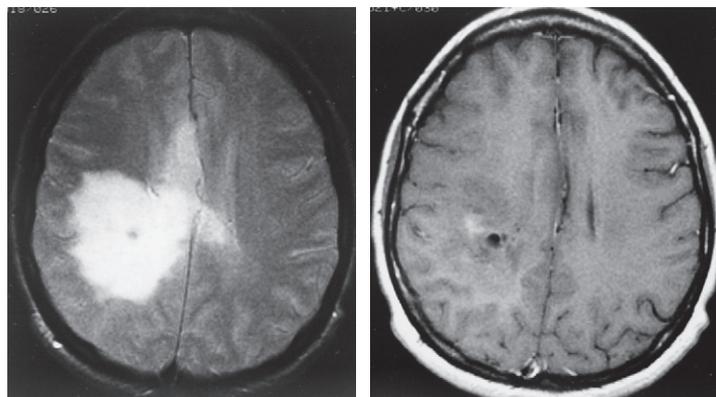


Fig. 14-2. Gliome. Gliome de bas grade en imagerie par résonance magnétique (IRM). À gauche, pondération en T2; à droite, image pondérée en T1, contraste au gadolinium avec rehaussement minimal. Les images sont typiques de cette tumeur, qui est détectée de plus en plus souvent par IRM chez des patients épileptiques. Beaucoup sont invisibles sur les clichés tomodensitométriques.

avec un foyer de nécrose centrale et un œdème autour est plus susceptible d'être un glioblastome ou éventuellement une métastase cérébrale. Bien que ces diagnostics doivent être confirmés histologiquement, les images préopératoires influent sur le choix du type d'intervention et de l'approche chirurgicale de la lésion.

L'IRM après une perfusion rapide de gadolinium peut mesurer le volume sanguin cérébral relatif et la néovascularisation associée à une tumeur ; une perfusion élevée indique un degré élevé de malignité. Cette technique peut contribuer à l'évaluation du grade de la tumeur avant l'intervention ainsi qu'à la planification du traitement.

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) permet d'évaluer de façon non invasive la composition des tissus. Les tumeurs cérébrales primitives de haut grade sont associées à une diminution du N-acétylaspartate (NAA) et à une augmentation de la choline (Cho) ; plus les rapports Cho/NAA sont élevés, plus les tumeurs sont malignes, celles-ci contenant souvent des foyers plus riches en lactate et lipides.

La résection chirurgicale est un objectif majeur dans le traitement de presque tous les types de tumeur cérébrale, mais il faut respecter un équilibre entre l'étendue de l'intervention et les dommages éventuels aux zones cérébrales normales adjacentes. Le développement de l'IRM fonctionnelle (IRMf), qui mesure le débit sanguin cérébral lorsque des zones du cortex sont activées, a grandement amélioré la capacité de localiser, avant l'opération, les fonctions neurologiques essentielles et leurs relations à la tumeur. Lorsque l'IRMf est fusionnée avec les IRM anatomiques, des fonctions essentielles peuvent être identifiées par rapport à la tumeur du patient, et une résection plus sûre et plus complète peut être prévue.

Sur la tomographie par émission de positons (TEP), les tumeurs de haut grade sont généralement hypermétaboliques, alors que les tumeurs de bas grade sont hypométaboliques. La <sup>11</sup>C-méthionine, dont l'usage est récent, différencie beaucoup plus efficacement que le désoxyglucose les gliomes de bas ou haut grade.

La TDM, sans et avec produit de contraste intraveineux, doit être utilisée uniquement chez les patients qui ne peuvent pas subir une IRM. Une TDM, même avec contraste, peut ne pas révéler les tumeurs de bas grade et celles de la fosse postérieure.

Actuellement, l'angiographie ne joue aucun rôle dans le diagnostic des tumeurs intracrâniennes. Cependant, une embolisation angiographique préopératoire est parfois utile pour réduire la vascularisation de certains méningiomes, permettant ainsi une résection complète plus sûre et plus facile.

### Autres examens

L'électroencéphalographie (EEG) est rarement nécessaire au diagnostic ou au traitement des tumeurs cérébrales. Elle peut parfois être utile chez un patient en état de stupeur prolongé ou inexplicable et chez qui un état de mal épileptique non convulsif est envisagé. L'EEG sert souvent à la surveillance péroperatoire ; elle permet de guider la résection du cortex épileptogène adjacent ou présent dans le tissu tumoral.

L'analyse du LCR n'est guère utile au diagnostic de la plupart des tumeurs intracrâniennes. Dans le lymphome primaire du SNC, le diagnostic peut être établi par l'examen cytologique du LCR chez environ 15 % des patients.

Rarement, une ponction lombaire est nécessaire pour exclure des affections inflammatoires ou d'autres processus qui peuvent être confondus avec une tumeur cérébrale primitive. La ponction lombaire doit être évitée chez les patients atteints de tumeurs du cervelet, car l'aspiration par le trocart abaisse la pression et peut ainsi entraîner un engagement des amygdales cérébelleuses dans le foramen magnum.

### Diagnostic différentiel

Les patients qui se présentent avec des symptômes d'élévation de la PIC ou l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques centraux tels qu'une hémiparésie ou une crise d'épilepsie doivent être hospitalisés pour examen immédiat. La neuro-imagerie montre une masse, et les caractéristiques radiographiques restreignent le diagnostic différentiel (tableau 14-4). Des tumeurs extra-axiales, comme un méningiome ou neurinome de l'acoustique, peuvent être confondues avec une métastase dure. Quand elles impliquent le lobe temporal, des tumeurs intra-axiales de bas grade, qui ne sont pas rehaussées à l'IRM, ont été confondues avec des infections comme l'encéphalite herpétique. Des tumeurs intra-axiales rehaussées par le produit de contraste peuvent être confondues avec un accident vasculaire cérébral, un abcès ou une plaque de démyélinisation focale. Un infarctus subaigu peut montrer, contrairement aux tumeurs cérébrales, un rehaussement rapide du contraste, principalement dans la substance blanche et habituellement sous la forme d'une circonvolution ; parfois, cependant, l'imagerie ne peut distinguer les deux pathologies. Les abcès cérébraux ont généralement une paroi rehaussée plus mince qu'une tumeur maligne, mais à l'IRM les deux se ressemblent parfois. Malgré des examens minutieux, des patients considérés comme porteurs d'un gliome malin se sont révélés, lors de l'intervention chirurgicale, être atteints d'un abcès cérébral. Une seule grande plaque de démyélinisation peut aussi être confondue radiologiquement avec une tumeur cérébrale, et parfois le diagnostic ne peut être établi que par biopsie.

Lorsque l'IRM suggère la présence d'une tumeur cérébrale primitive, une recherche approfondie systémique

**Tableau 14-4 Diagnostic différentiel des tumeurs intracrâniennes**

Infection
Abcès cérébral
Bactérien
Fongique
Parasitaire (par exemple cysticercose)
Encéphalite herpétique
Maladie vasculaire
Accident vasculaire cérébral
Hémorragie intracrânienne
Affections inflammatoires
Granulome (sarcoïdose)
Sclérose en plaques : lésion unique volumineuse
Malformations vasculaires
Angiomes caverneux
Angiomes veineux
Anomalies congénitales
Dysplasie corticale
Hétérotopie

d'une origine possible de métastases n'est pas nécessaire. Les métastases cérébrales sont plus fréquentes que les tumeurs primitives du cerveau, mais la plupart surviennent chez des patients atteints d'un cancer connu et qui, en général souffrent d'une maladie systémique active. Si un examen général approfondi, une radiographie du thorax, des tests

sanguins de routine et une analyse d'urine ne révèlent pas de cancer systémique, le patient devra subir une craniotomie. Même si une métastase cérébrale unique est trouvée lors d'une intervention chirurgicale, sa résection est le traitement approprié et l'examen histologique de la lésion guidera ensuite la recherche de la tumeur primaire.

## Traitement

Les traitements de toutes les tumeurs cérébrales peuvent être répartis en deux grandes catégories : les symptomatiques et les définitifs (tableau 14-5). Un traitement symptomatique s'adresse à des complications qui peuvent contribuer de manière substantielle aux symptômes cliniques, comme l'œdème cérébral, les convulsions et un accident thrombo-embolique. Le traitement définitif vise la tumeur elle-même.

### Traitement symptomatique

Les traitements symptomatiques comprennent les corticoïdes, les anticonvulsivants et la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde (TVP). Les corticoïdes diminuent l'œdème vasogénique qui entoure les tumeurs cérébrales primitives et métastatiques. Les vaisseaux sanguins associés à la formation de tumeurs fuient et ne partagent pas les caractéristiques morphologiques et physiologiques normales de la barrière hémato-encéphalique. Celle-ci est reconstituée efficacement par les corticoïdes, qui corrigent la perméabilité anormale des néovaisseaux. L'amélioration clinique peut se manifester en quelques minutes et, souvent, les patients sont soulagés considérablement en 24 à 48 heures.

La dexaméthasone est le glucocorticoïde le plus couramment utilisé, car il a le moins d'activité minéralocorticoïde. La dose initiale habituelle est de 12 à 16 mg/jour, mais on peut l'adapter afin de trouver la posologie la plus faible possible qui soulage encore les symptômes neurologiques. Après instauration du traitement définitif, de nombreux patients peuvent être complètement sevrés de leur corticoïde. Une corticothérapie chronique à fortes doses entraîne des effets secondaires importants. Les patients qui prennent des glucocorticoïdes pendant 6 semaines ou plus

doivent être soumis à une prophylaxie contre *Pneumocystis jiroveci* (anciennement *Pneumocystis carinii*).

Les anticonvulsivants sont indiqués pour tout patient victime de crise d'épilepsie, mais ils ne devraient pas être prescrits de manière prophylactique aux patients qui n'ont jamais eu de crise, sauf s'ils s'avèrent utiles en période périopératoire<sup>1,2</sup>.

Une TVP survient chez environ 25 % des patients atteints de tumeurs cérébrales. Elle peut se produire au début de la maladie ou à tout moment durant le traitement. On peut réduire l'incidence de TVP chez tous les patients subissant une neurochirurgie en les équipant de bottes de compression pneumatique durant la période postopératoire. Des anticoagulants prophylactiques ont également été utilisés avec succès dans la période postopératoire immédiate, sans augmenter la fréquence des hémorragies postopératoires. Une anticoagulation suivie de manière appropriée est le traitement optimal pour la TVP; elle n'augmente pas le risque d'hémorragie intracérébrale chez des patients atteints d'une tumeur intracrânienne. Un filtre peut être placé dans la veine cave inférieure chez les patients atteints de TVP ou d'embolie pulmonaire et chez qui une anticoagulation complète ne peut être instaurée.

### Traitement définitif

#### Chirurgie

Pour une tumeur cérébrale primitive, l'exérèse complète est le premier objectif. L'intervention peut souvent être effectuée pour des tumeurs primitives extra-axiales, comme les méningiomes et les neurinomes de l'acoustique. Toutefois, les méningiomes se développent souvent dans des sites qui rendent la résection intracrânienne impossible. Les tumeurs de la base du crâne sont particulièrement difficiles à éliminer. En cas d'impossibilité de résection complète, le but de l'intervention sera de soulager la compression et de préserver ainsi la fonction neurologique par une élimination partielle. Pour les lésions corticales, l'IRMf préopératoire et la cartographie corticale peropératoire peuvent indiquer les limites sûres pour une intervention qui préserve la fonction. Cependant, les tumeurs touchant diverses structures essentielles, comme le tronc cérébral ou le thalamus, ne peuvent pas être excisées en toute sécurité.

Les lésions ne pouvant être réséquées peuvent être biopsiées en vue du diagnostic. Le recours à la stéréotaxie permet d'atteindre des lésions dans presque n'importe quelle zone du cerveau avec une morbidité minimale. Les risques de biopsie stéréotaxique sont : (1) prélèvement insuffisant pour le diagnostic; (2) échantillon qui ne reflète pas exactement le degré de malignité de la tumeur; (3) complication comme une hémorragie; celle-ci entraîne une altération neurologique dans seulement 2 % des biopsies stéréotaxiques, généralement chez des patients atteints de glioblastome multiforme.

Tableau 14-5 Traitement des tumeurs cérébrales

Symptomatique
Glucocorticoïdes
Anticonvulsivants
Prophylaxie et traitement des thromboses veineuses profondes
Définitif
Chirurgie
L'objectif est une large exérèse totale
Radiothérapie
Irradiation externe habituelle
Fractionnée
Habituellement focale
Radiochirurgie stéréotaxique
Chimiothérapie
Limitée par la résistance intrinsèque aux médicaments et la barrière hémato-encéphalique

L'exérèse complète peut guérir une tumeur cérébrale primitive extra-axiale et assurer une survie prolongée ainsi que de meilleurs résultats neurologiques, même chez les patients porteurs d'une tumeur primitive intra-axiale. Chez les patients atteints d'un gliome malin et probablement aussi chez ceux qui sont porteurs d'un gliome de bas grade, une excision totale, mesurée par la neuro-imagerie postopératoire, permet une survie prolongée. Cependant, la plupart des gliomes de bas grade ne se prêtent pas à une excision totale; habituellement, seule une excision partielle est possible. Une tumeur macroscopique peut souvent être éliminée complètement chez les patients atteints de gliome de haut grade, mais il reste toujours une maladie microscopique qui infiltre le cerveau environnant.

Certaines tumeurs, telles que les gliomes du tronc cérébral, sont situées dans des sites à ce point importants qu'une biopsie ne peut être tentée. Leur aspect caractéristique radiographique permet le diagnostic et le lancement d'un traitement médical.

### Radiothérapie

Une cure de radiothérapie externe est administrée en petites fractions quotidiennes pour atteindre une dose cumulée allant de 45 à 60Gy. Cette façon de pratiquer permet la récupération des tissus normaux et réduit considérablement la toxicité neurologique associée à l'irradiation cérébrale. L'irradiation externe, qui est le traitement non chirurgical le plus efficace des tumeurs cérébrales, double la durée médiane de survie des patients atteints de tumeur cérébrale maligne, primitive ou métastatique. Elle peut également être utile pour les méningiomes et les neurinomes de l'acoustique récurrents. Toutefois, elle ne guérit que rarement l'une de ces tumeurs, et malgré une radiothérapie maximale, la maladie est récidivante chez la plupart des patients.

La radiochirurgie stéréotaxique a été développée pour administrer des fractions élevées de radiothérapie focalisée qui épargne les tissus normaux environnants. La technique est réservée aux

tumeurs qui ont un diamètre maximal de 3 cm; elle est moins utile pour les gliomes malins en raison de leur nature infiltrante. Les complications neurologiques de la radiothérapie, survenant habituellement des mois ou des années après la fin du traitement, sont : radionécrose, démence et leucoencéphalopathie. L'incidence serait inférieure à 5 %; en effet, la plupart des patients décèdent de leur tumeur cérébrale avant que les conséquences différées du traitement ne puissent être constatées. Cependant, chez les survivants à long terme (par exemple les patients atteints de gliomes de bas grade ou les enfants atteints d'un médulloblastome), les conséquences tardives de la radiothérapie sont importantes. La démence qui complique une leucoencéphalopathie radio-induite peut progresser et causer des troubles neurologiques graves. Une radionécrose peut apparaître, en IRM, comme une grande lésion rehaussée par le produit de contraste et ressembler ainsi à une tumeur récurrente. Les corticoïdes peuvent réduire l'œdème et suffisent parfois pour traiter de petites zones de radionécrose. Toutefois, si la lésion est suffisamment grande, la résection peut être requise pour décompresser et réduire les besoins en corticoïdes.

### Chimiothérapie

En raison de leur résistance intrinsèque aux agents les plus classiques, les tumeurs cérébrales répondent habituellement mal à la chimiothérapie. Le carboplatine et le cisplatine sont actifs contre le médulloblastome, même lorsque la tumeur a envahi le LCR. Le témozolomide (150 à 200 mg/m<sup>2</sup> pendant 5 jours toutes les 4 semaines) est actif contre tous les gliomes, et le méthotrexate à forte dose (3 à 8 g/m<sup>2</sup> durant 3 à 12 mois) est efficace contre les lymphomes primitifs du système nerveux central (LPSNC). Pour les patients atteints de glioblastome, des implants imprégnés de carmustine (bis-chloroéthylnitroso-urée [BCNU]) placés dans une cavité de résection offrent des avantages modestes par rapport à l'abstention de chimiothérapie, et ils sont responsables de lésion tissulaire locale et d'œdème.

## Types particuliers de tumeur cérébrale

### Tumeurs extra-axiales primitives

Les tumeurs extra-axiales primitives les plus fréquentes sont les méningiomes, les adénomes hypophysaires et les névromes de l'acoustique. Ces tumeurs se développent dans la cavité intracrânienne, mais ne sont pas des tumeurs du tissu cérébral. Presque toutes sont bénignes; puisque le cerveau est rarement envahi, l'excision complète permet souvent une guérison avec récupération complète de la fonction neurologique. Ces tumeurs causent des symptômes neurologiques et des signes en comprimant le cerveau sous-jacent, mais l'œdème cérébral est rare; les glucocorticoïdes ont donc un rôle limité.

### Méningiomes

#### ● Épidémiologie

Les méningiomes sont généralement bénins. Entre 5 et 10 % sont des variantes atypiques ou malignes avec une évolution plus agressive. Les méningiomes sont plus fréquents chez les femmes, peuvent être multiples chez environ 10 % des

patients atteints de méningiome sporadique, et font parfois partie d'un syndrome familial. Ils se produisent avec une fréquence accrue chez les patients atteints de neurofibromatose de type 2.

#### ● Diagnostic

Les méningiomes se développent lentement et causent des symptômes de façon insidieuse et généralement lentement progressive. Les tumeurs peuvent atteindre une taille considérable, mais elles grandissent tellement lentement que le cerveau s'adapte à la compression progressive. Les méningiomes se développent généralement dans des endroits particuliers : la convexité, le long de la faux et de la zone parasagittale, la gouttière olfactive, la base du crâne près de l'os sphénoïde, le sinus caverneux, l'angle pontocérébelleux et le foramen magnum (trou occipital). Les tumeurs corticales et parasagittales se manifestent généralement par des convulsions ou une hémiparésie progressive. Les tumeurs de la fosse crânienne antérieure peuvent causer des changements lentement progressifs de la personnalité et de la cognition. Les méningiomes de la base du crâne se manifestent par des neuropathies crâniennes et des difficultés à la marche quand le tronc cérébral est comprimé. Souvent, les

tumeurs sont complètement asymptomatiques et sont identifiées par une neuro-imagerie effectuée pour un autre but, par exemple un traumatisme crânien.

À l'IRM, les méningiomes ont un aspect caractéristique : une tumeur rehaussée de manière diffuse s'étendant de la dure-mère, à laquelle elle est reliée par une mince queue durale rehaussée. Souvent, les clichés sont si caractéristiques que la chirurgie est effectuée uniquement dans un but thérapeutique. En imagerie, le diagnostic différentiel comprend l'hémangiopéricytome, moins fréquent, et une métastase durale. La plupart des méningiomes ne s'accompagnent pas d'œdème important, mais celui-ci peut être marqué en cas de lésion maligne de haut grade ou de variante sécrétrice.

Si de petits méningiomes sont découverts en l'absence de symptômes cliniques ou si les symptômes sont mineurs, les tumeurs peuvent être surveillées par répétition des examens ; en effet, leur croissance peut être très lente.

### Traitement

Si le traitement est indiqué, une résection complète est souvent curative, mais même complètement réséquées, des tumeurs bénignes peuvent récidiver (jusqu'à 20 % dans certaines séries) ; c'est pourquoi un suivi radiologique est essentiel. Souvent, les tumeurs de la base du crâne ne peuvent pas être réséquées complètement et ont tendance à récidiver en dépit des tentatives successives de résection chirurgicale. La radiothérapie peut parfois ralentir la progression ; elle est essentielle pour le traitement des méningiomes malins. Aucune chimiothérapie efficace n'a encore été identifiée.

### Neurinomes ou névromes acoustiques

Les neurinomes, ou névromes, acoustiques, dits aussi neurinomes de l'acoustique, devraient s'appeler en fait schwannomes vestibulaires. Ces tumeurs bénignes se développent à partir du huitième nerf crânien. Elles sont deux fois plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, le pic d'âge étant entre 40 et 60 ans. Les schwannomes vestibulaires sporadiques sont unilatéraux ; les neurinomes acoustiques bilatéraux sont pathognomoniques de la neurofibromatose de type 2.

Les neurinomes de l'acoustique dérivent généralement de la portion vestibulaire du nerf et se manifestent typiquement par une perte auditive unilatérale, parfois précédée ou accompagnée d'acouphènes et d'une sensation d'étourdissement ou de perte d'équilibre, mais pas de vertige vrai. La croissance lentement progressive de la tumeur produit un engourdissement ou de la faiblesse du côté ipsilatéral du visage en comprimant respectivement le cinquième ou le septième nerf crânien. Les tumeurs proviennent de l'intérieur du méat auditif interne mais se développent dans le canal acoustique et dans l'angle pontocérébelleux, où elles peuvent comprimer le tronc cérébral et provoquer une ataxie et des signes cérébelleux homolatéraux. L'IRM cérébrale avec injection de gadolinium montre facilement les neurinomes de l'acoustique, même les petits.

Le traitement est souvent chirurgical ; la radiochirurgie stéréotaxique peut être une alternative pour les lésions infé-

rieures à 3 cm. Il est préférable de traiter les tumeurs quand elles sont petites afin de préserver la fonction du nerf facial et l'ouïe.

### Adénomes hypophysaires

Les adénomes hypophysaire peuvent être classés en fonction de leur taille en microadénomes (< 1 cm de diamètre) ou macroadénomes ; par la présence ou l'absence de fonction endocrine ; et selon des syndromes endocriniens ou des syndromes neurologiques dus à la compression par la tumeur. Les microadénomes se manifestent généralement par des symptômes endocriniens. Les tumeurs hypophysaires, en grandissant et en devenant des macroadénomes, compriment les structures neuronales environnantes, notamment le chiasma et les nerfs optiques, provoquant généralement une hémianopsie bitemporale et parfois une perte de vision unilatérale. Les macroadénomes sont souvent non sécréteurs, mais ils détruisent le tissu hypophysaire, entraînant un panhypopituitarisme. Rarement, les tumeurs hypophysaires se manifestent par l'apparition brutale de maux de tête, d'une ophtalmoplégie, d'une cécité unilatérale, et même une diminution du niveau de vigilance ou un coma. Une complication possible est le syndrome d'apoplexie hypophysaire causé par une hémorragie ou un infarctus.

L'IRM cérébrale, en particulier avec des images coronales et l'administration de gadolinium, peut délimiter complètement la tumeur de l'hypophyse et les structures neurales environnantes. Tous les macroadénomes et certains microadénomes peuvent être traités par chirurgie hypophysaire transsphénoïdale ; celle-ci entraîne une morbidité minimale. Parfois, la tumeur résiduelle ou récidivante nécessite une radiothérapie. Certaines tumeurs sécrétrices d'hormone, en particulier les prolactinomes ou les tumeurs sécrétant l'hormone de croissance, peuvent être traitées respectivement par la cabergoline ou l'octréotide. Ces médicaments non seulement corrigent l'excès hormonal, mais aussi réduisent la taille de la tumeur ; ils doivent être pris à vie.

D'autres tumeurs de la région hypophysaire et supra-sellaire sont notamment les craniopharyngiomes, les kystes épidermoïdes suprasellaires, les kystes de la poche de Rathke, les germinomes (voir plus loin) et l'hypophysite lymphocytaire, une affection bénigne inflammatoire qui se manifeste habituellement par un diabète insipide. L'IRM différencie souvent ces affections, qui sont généralement suprasellaires et n'érodent la fosse hypophysaire que secondairement. Certaines de ces lésions ont aussi des caractéristiques radiographiques. Ces lésions sont bénignes. L'excision chirurgicale complète est le traitement curatif, sauf pour une hypophysite, qui disparaît complètement sous traitement aux corticoïdes (par exemple la méthylprednisolone, 120 mg par jour pendant 2 semaines, puis arrêt graduel en 1 semaine).

### Autres tumeurs extra-axiales

Les tumeurs de la région pinéale ont toutes un tableau clinique caractéristique, notamment le syndrome de Parinaud. Celui-ci comprend une parésie du regard vers le haut, une faible réaction pupillaire à la lumière avec réaction rapide à l'accommodation, un trouble de la convergence et un nystagmus de convergence-rétraction. Certaines de ces lésions

peuvent aussi causer des symptômes d'hydrocéphalie et une augmentation de la PIC. Les tumeurs de la région pinéale dérivent du parenchyme pinéal, comme les pinéocytomes et les pinéoblastomes, plus agressifs, et les tumeurs de cellules germinales, les germinomes et les tumeurs non germinomateuses des cellules germinales. Les germinomes peuvent être complètement guéris par radiothérapie focale, alors que les tumeurs non germinomateuses des cellules germinales sont plus agressives et rechutent souvent malgré la chimiothérapie et l'irradiation crânienne.

Les chordomes sont des tumeurs rares des reliquats de la notochorde. Ils surviennent habituellement à la base du crâne, sont localement invasifs, et sont caractérisés par des récurrences multiples malgré la chirurgie et la radiothérapie.

Les lipomes sont des tumeurs bénignes qui peuvent se développer dans des structures de la ligne médiane, en particulier près du corps calleux. Ils peuvent être guéris par élimination complète.

Les kystes arachnoïdiens ne sont pas des tumeurs en soi, mais s'ils deviennent assez grands pour comprimer le tissu cérébral sous-jacent, ils occasionnent des maux de tête, des convulsions ou des symptômes neurologiques focaux. Beaucoup sont complètement asymptomatiques et sont découverts par hasard en neuro-imagerie. Seuls les kystes symptomatiques exigent une résection.

## Tumeurs intra-axiales primitives

La plupart des tumeurs cérébrales intra-axiales primitives sont des gliomes, y compris les astrocytomes, les oligodendrogliomes et les épendymomes. Plus rares sont les médulloblastomes, d'autres tumeurs neuro-ectodermiques rares, et les lymphomes primitifs du SNC (LPSNC). Toutes ces tumeurs ont tendance à envahir le tissu cérébral, et aucune ne peut être complètement excisée chirurgicalement.

### Gliomes

#### ● Définition

Les astrocytomes, qui sont les gliomes les plus communs, sont classés dans l'une des quatre catégories suivantes par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : le grade I est l'astrocytome pilocytique, le grade II est l'astrocytome fibrillaire, le grade III est l'astrocytome anaplasique et le grade IV est le glioblastome multiforme. Les astrocytomes pilocytiques (grade I) sont des tumeurs focales de grade extrêmement bas, qui sont plus fréquentes chez les enfants et peuvent être associées à la neurofibromatose de type 1 ; ils sont souvent guéris par exérèse chirurgicale complète. Les astrocytomes, les astrocytomes anaplasiques et les glioblastomes sont des tumeurs diffuses qui tendent à infiltrer largement le cerveau ; même les tumeurs de grade II progressent au fil du temps, et la plupart acquièrent les propriétés histologiques et de croissance des tumeurs de grades III et IV.

#### ● Épidémiologie

Les gliomes surviennent à tout âge, mais le pic d'âge se situe entre 20 et 30 ans pour un astrocytome, 40 ans pour l'astrocytome anaplasique et 55 à 60 ans pour le glioblastome. L'âge est le facteur pronostique le plus important ; la survie des patients jeunes est beaucoup plus longue que celle

des patients âgés. L'histologie est également essentielle ; les patients atteints de glioblastome ont un pronostic beaucoup plus défavorable que les patients atteints de lésions de grade inférieur. Un bon état général, une courte durée des symptômes et la réussite d'une résection complète améliorent le pronostic et permettent une survie prolongée. Pour tous les grades de gliome, les hommes sont plus souvent touchés que les femmes, et les Blancs beaucoup plus fréquemment que les Noirs. Les gliomes sont généralement des lésions uniques, mais une maladie multifocale est observée chez environ 5 % des patients atteints d'une tumeur de haut grade. Une variante de gliome, appelée *gliomatose cérébrale*, provoque une infiltration généralisée de l'ensemble du cerveau ; chez la plupart des patients, la biopsie montre une histopathologie de relativement bas grade, mais des régions focales de transformation en haut grade peuvent exister.

#### ● Physiopathologie

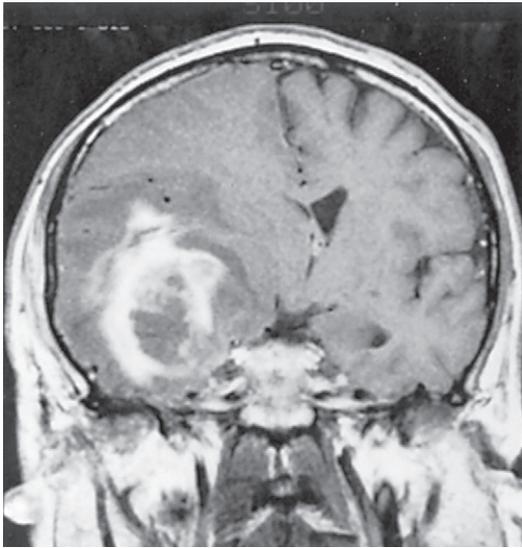
Au moins 95 % des gliomes sont sporadiques, et seulement 5 % surviennent chez les patients ayant des antécédents familiaux de tumeur du cerveau. En outre, les patients ayant des antécédents familiaux de gliome ne sont habituellement pas atteints d'un syndrome héréditaire bien connu. Cependant, la neurofibromatose 1 (maladie de von Recklinghausen) est associée à une incidence accrue de gliomes, en particulier dans les voies optiques, l'hypothalamus et le tronc cérébral. Les gliomes se développent également avec une fréquence accrue dans le syndrome de Turcot, dans lequel des néoplasmes colorectaux accompagnent diverses tumeurs du SNC. Des mutations somatiques des gènes des isocitrate déshydrogénases 1 et 2 (*IDH1* et *IDH2*) ont été identifiées dans la plupart des gliomes de bas grade et des glioblastomes secondaires : ces patients répondent mieux au traitement que ceux qui ont des gènes *IDH* normaux.

#### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Les patients atteints de gliomes souffrent souvent de convulsions, de maux de tête et de signes de latéralisation comme une hémiparésie, une aphasie ou un déficit du champ visuel. Sur l'IRM, les gliomes de bas grade apparaissent typiquement comme diffus, comme des lésions non rehaussées, avec une propension à se développer dans le lobe frontal et le cortex insulaire. Les gliomes de haut grade qui, typiquement, sont rehaussés par le produit de contraste se trouvent dans la substance blanche corticale et sont entourés d'un œdème important. Les glioblastomes ont souvent un centre nécrotique (fig. 14-3), et une hémorragie peut survenir chez 5 à 8 % de patients.

### Traitement

Pour tous les gliomes, le traitement implique souvent la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. L'élimination chirurgicale complète de toutes les parties visibles est souvent impossible. Le résultat de la résection est le mieux évalué par une IRM postopératoire, sans et avec injection de gadolinium, réalisée dans les 72 à 96 heures après la chirurgie. L'ablation chirurgicale améliore généralement la fonction neurologique et réduit la dépendance aux corticoïdes.



**Fig. 14-3. Glioblastome du lobe temporal.** Cette image de résonance magnétique pondérée en T1 avec contraste au gadolinium montre une disposition typique en anneau du produit de contraste avec une nécrose centrale et un net effet de masse.

### Astrocytomes anaplasiques et glioblastomes

Tous les astrocytomes anaplasiques et les glioblastomes doivent être traités par radiothérapie postopératoire à une dose d'environ 60 Gy. Dans un essai randomisé chez des patients atteints de glioblastome, le témozolomide, un agent alkylant (75 mg/m<sup>2</sup> par jour), a été administré en même temps que la radiothérapie; il a ensuite été utilisé comme thérapie adjuvante (6 cures à 150 à 200 mg/m<sup>2</sup> pendant 5 jours consécutifs toutes les 4 semaines). Ce traitement a significativement amélioré la survie (médiane, 14,6 mois) par rapport à la radiothérapie seule (médiane, 12,1 mois,  $p < 0,001$ ), et le taux de survie à 2 ans a plus que doublé, atteignant 26,5 %<sup>3</sup>. Les patients dont la tumeur contenait un promoteur méthylé de la O6-méthylguanine-ADN-méthyltransférase (*MGMT*), un gène codant une enzyme spécifique réparatrice de l'ADN, ont le plus bénéficié de l'ajout du témozolomide. Sur la base de ces données, le traitement combiné est la norme actuelle des soins pour les patients atteints de glioblastome. La chimiothérapie est généralement bien tolérée et très peu toxique. Les patients âgés évoluent souvent mal, mais un essai randomisé a montré que la radiothérapie (par rapport aux seuls soins de soutien) améliore légèrement le taux de survie, sans réduire la qualité de vie ou de la cognition<sup>4</sup>. Les récurrences peuvent être traitées par une nouvelle résection, une chimiothérapie adjuvante, ou, parfois, la radiochirurgie stéréotaxique, ou une combinaison de celles-ci. Malgré un traitement agressif, la maladie réapparaît chez presque tous les patients, et la médiane de survie pour un glioblastome est de 14 à 15 mois. Les patients atteints d'un gliome anaplasique (y compris les oligodendrogliomes anaplasiques) avaient une médiane identique de survie d'environ 7 ans si le traitement initial était la radiothérapie ou la chimiothérapie<sup>5</sup>. Toutefois, certains jeunes patients atteints d'astrocytome anaplasique peuvent survivre de nombreuses années avant que les tumeurs ne récidivent.

### Gliomes optiques et du tronc cérébral

Les gliomes optiques, qui impliquent le nerf optique ou le chiasma optique, sont généralement associés à la neurofibromatose de type 1. Ces gliomes sont des tumeurs généralement pilocytiques qui peuvent avoir un cours indolent, une régression spontanée étant rare. Souvent, ils ne se prêtent pas à la résection chirurgicale, et ils peuvent avoir une évolution clinique erratique, avec des périodes de baisse d'acuité visuelle ponctuée par de longues périodes de stabilité visuelle. Lorsque cela est nécessaire, la radiothérapie ou, même, la chimiothérapie, peut être utile, mais souvent aucun traitement n'est indiqué. Les gliomes du tronc cérébral touchent généralement le pont, moins souvent la moelle ou le mésencéphale. Les gliomes du tronc cérébral sont plus fréquents chez les enfants dans la première décennie, mais ils peuvent aussi se développer chez les personnes âgées; leur histologie peut être de faible ou haut grade, mais l'issue est principalement déterminée par l'emplacement de la tumeur. En général, la plupart des gliomes du tronc cérébral ont un pronostic très défavorable avec une survie de 1 an au plus, mais certaines rares variantes sont relativement bénignes.

### Astrocytomes de bas grade

Les astrocytomes de bas grade ont une évolution variable. Chez les patients qui souffrent de convulsions isolées qui peuvent être facilement contrôlées par des antiépileptiques, la radiothérapie ou une chimiothérapie postopératoire ne prolonge pas la survie; les patients sont alors surveillés jusqu'à ce qu'une aggravation se manifeste cliniquement ou radiologiquement<sup>6</sup>. Les patients avec des symptômes neurologiques progressifs ou des troubles cognitifs nécessitent un traitement immédiat après le diagnostic, une radiothérapie focale à raison d'un total d'environ 54 Gy étant le choix optimal. Un astrocytome peut évoluer comme une tumeur de bas grade ou se transformer en une tumeur maligne de grade plus élevé, un changement qui se manifeste généralement par l'apparition d'un rehaussement de contraste en IRM. Une résection ou une biopsie peut être nécessaire, suivie d'une radiothérapie, si ces patients n'ont pas été irradiés précédemment; on peut également recourir à une chimiothérapie : 6 à 24 cures de témozolomide, 150 à 200 mg/m<sup>2</sup> pendant 5 jours toutes les 4 semaines. Les patients porteurs d'un astrocytome ont une survie médiane d'environ 5 ans.

### Oligodendrogliomes

Les oligodendrogliomes sont des tumeurs de bas grade et, plus rarement, de type anaplasique. Le traitement de ces tumeurs diffère de celui de leurs homologues astrocytaires car les oligodendrogliomes sont particulièrement chimiosensibles, en raison de leur perte caractéristique des chromosomes 1p et 19q. Comme pour les astrocytomes de bas grade, aucun traitement n'est nécessaire en cas d'oligodendrogliome de bas grade sans symptômes autres que des convulsions bien contrôlées. Les patients atteints de symptômes neurologiques progressifs nécessitent un traitement; on commence souvent par une chimiothérapie, avec un seul agent, 6 à 24 cures de témozolomide, 150 à 200 mg/m<sup>2</sup> pendant 5 jours toutes les 4 semaines, ou la combinaison

de procarbazine, lomustine et vincristine. La radiothérapie n'est indiquée que si la chimiothérapie échoue.

En revanche, les oligodendrogliomes anaplasiques nécessitent un traitement immédiat, qui est habituellement la radiothérapie focale. La chimiothérapie adjuvante prolonge significativement la survie sans maladie mais pas la survie globale <sup>7</sup>. Cependant, on tend de plus en plus à traiter les tumeurs de haut grade par chimiothérapie seule et, dans certains cas, par chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de cellules souches. Quelques succès ont été rapportés, mais ce traitement doit encore être considéré comme expérimental. Une aggravation de la tumeur requiert une nouvelle résection, une radiothérapie, si elle n'a pas été administrée précédemment, et une chimiothérapie additionnelle. En cas d'oligodendrogliome de bas grade, la survie médiane dépasse 15 ans, mais elle n'atteint que 4 à 5 ans si la tumeur est anaplasique.

### Médulloblastomes

Un médulloblastome se développe habituellement dans le vermis du cervelet et touche principalement les enfants et les jeunes adultes, le pic se situant à l'âge de 7 ans; les garçons sont environ deux fois plus souvent atteints que les filles; le médulloblastome chez l'adulte est rare et affecte habituellement l'hémisphère cérébelleux.

L'anomalie chromosomique la plus commune associée au médulloblastome est l'isochromosome 17q, que l'on retrouve dans pas moins de 60 % des tumeurs. Des tumeurs avec une histologie identique mais une génétique différente peuvent se développer dans les hémisphères cérébraux et sont appelées *tumeurs neuro-ectodermiques primitives*; elles sont généralement agressives et conduisent à une mort rapide malgré un traitement énergetique.

Le tableau clinique du médulloblastome est caractéristique : ataxie (en raison de l'implication du cervelet et du tronc cérébral), maux de tête, nausées et vomissements (dus à une augmentation de la PIC par hydrocéphalie obstructive). Une chirurgie large avec exérèse complète fournit des résultats favorables. Elle est toujours suivie de radiothérapie de l'axe cérébrospinal. Une chimiothérapie avec vincristine, étoposide, carboplatine et cyclophosphamide améliore de manière significative (de 60 à 74 %), la survie à 5 ans sans événement, mais la survie globale n'est pas significativement prolongée; à 5 ans, elle est d'environ 70 à 80 %. Cette thérapie vigoureuse se traduit souvent par d'importantes complications tardives chez les survivants, notamment des déficits intellectuels, des troubles de croissance et des troubles endocriniens. Des récurrences tardives ainsi que des tumeurs secondaires compromettent les résultats à long terme.

### Gangliogliomes

Un gangliogliome, comme son nom l'indique, possède à la fois une composante gliale et une composante néoplasique neuronale (cellules ganglionnaires). Certains gangliogliomes de bas grade sont indolents et ne nécessitent aucun traitement supplémentaire après extirpation chirurgicale. Les patients atteints d'une tumeur anaplasique peuvent s'en sortir mieux que les patients atteints d'un gliome malin, mais la récurrence est la règle, malgré la chirurgie et la radiothérapie.

### Lymphomes primitifs du système nerveux central (LPSNC)

Les LPSNC compliquent des états d'immunodéficience, en particulier le syndrome d'immunodéficience acquise et la transplantation d'organes, mais leur fréquence augmente aussi chez des personnes apparemment immunocompétentes. Les hommes sont plus souvent touchés que les femmes, et l'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 60 ans. Ces tumeurs sont habituellement à grandes cellules; il s'agit de lymphomes B non hodgkiniens identiques aux lymphomes systémiques (chapitre 10). La tumeur peut impliquer le LCR, l'œil et le cerveau, où elle est multifocale chez environ 40 % des patients au moment du diagnostic. Contrairement à toutes les autres tumeurs cérébrales, la résection chirurgicale n'assure pas une meilleure survie et peut causer une morbidité neurologique importante; par conséquent, le geste chirurgical doit se limiter à une biopsie. La chimiothérapie est le traitement principal; le méthotrexate à haute dose (3 à 8 g/m<sup>2</sup>, une semaine sur deux, durant 3 à 12 mois) est l'agent le plus efficace. Chez les patients âgés, la radiothérapie est évitée, car l'irradiation encéphalique totale cause de graves déficiences cognitives lorsqu'elle est combinée avec la chimiothérapie. Par ailleurs, la radiothérapie seule exerce un certain effet, mais elle est suivie d'une rechute dans l'année. Les corticoïdes (par exemple la dexaméthasone, 8 à 16 mg/jour), qui font fréquemment partie de la chimiothérapie, non seulement contribuent à diminuer l'œdème cérébral associé, mais peuvent également faire régresser la tumeur. Avec une chimiothérapie combinant plusieurs agents, avec ou sans irradiation crânienne, le temps de survie médian atteint maintenant 3 à 5 ans.

### Autres tumeurs intra-axiales

De rares tumeurs cérébrales intra-axiales comprennent l'*ependymome*, qui est traité de manière optimale par excision chirurgicale suivie de radiothérapie. Les *papillomes des plexus choroïdes* et des carcinomes peuvent se manifester par des signes d'hydrocéphalie ou de latéralisation. La résection peut être suffisante pour le papillome bénin, mais les carcinomes réapparaissent rapidement, même si une radiothérapie est appliquée après l'intervention. Les *kystes colloïdes* du troisième ventricule sont des tumeurs bénignes qui peuvent causer une hydrocéphalie obstructive; le traitement est alors un shunt entre le ventricule et le péritoine ou une résection à l'aide d'un endoscope intraventriculaire. Les *hémangioblastomes* se développent principalement dans le cervelet, mais on peut également en trouver dans la moelle épinière et les hémisphères. Environ 15 % des patients atteints d'un hémangioblastome ont une maladie de von Hippel-Lindau, une affection autosomique dominante qui se caractérise par des hémangioblastomes du SNC et de la rétine, un carcinome des cellules rénales, un phéochromocytome, des tumeurs du sac endolymphatique et des kystes dans divers organes viscéraux. Les hémangioblastomes sont traités par exérèse chirurgicale et ne requièrent une radiothérapie qu'en cas de récurrence. L'élimination complète aboutit généralement à la guérison.

## Tumeurs métastatiques

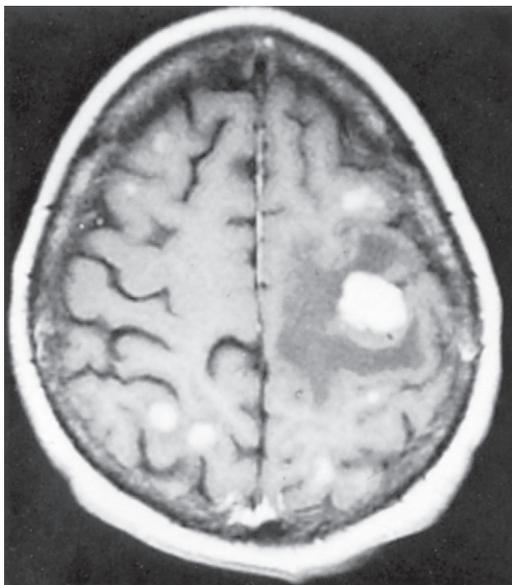
### Métastases cérébrales

#### ● Définition et épidémiologie

Tout cancer systémique peut métastaser dans le cerveau. Le mélanome (chapitre 29) a la plus grande propension à se propager au SNC, mais les causes les plus fréquentes sont les cancers du sein (chapitre 23) et du poumon (chapitre 16), suivis des cancers du côlon (chapitre 18) et rénal (chapitre 22). Les métastases dans le SNC sont observées avec une plus grande fréquence, car les patients atteints d'un cancer systémique ont une survie plus longue grâce à de meilleurs traitements. Chez la plupart des patients atteints de métastases cérébrales, le syndrome du SNC se développe tardivement au cours de l'évolution de leur maladie, mais une métastase cérébrale peut être la première manifestation d'un cancer systémique. Chez la plupart de ces patients, le cancer du poumon est le site primitif; dans certains cas, cependant, un site primitif n'est jamais identifié (chapitre 30).

#### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Chez les patients atteints de métastases cérébrales, les symptômes neurologiques sont progressifs et sont, en général, des maux de tête, des convulsions et des signes de latéralisation. L'IRM cérébrale avec rehaussement au gadolinium est la meilleure technique diagnostique (fig. 14-4). Toutes les lésions peuvent être clairement détectées par l'IRM, qui convient mieux que la TDM pour la visualisation de la fosse postérieure. Les métastases, qui sont généralement des lésions bien circonscrites à la jonction des substances blanche et grise, sont souvent entourées d'un œdème étendu. Une hémorragie dans une métastase survient le plus souvent lorsqu'elle provient d'un mélanome,



**Fig. 14-4. Métastases cérébrales.** Des métastases multiples d'un cancer du sein sont visibles en imagerie par résonance magnétique pondérée en T1 et rehaussée par du gadolinium. De multiples petites tumeurs n'étaient pas visibles à la tomographie par ordinateur, même après injection d'un produit de contraste.

d'un cancer du rein ou de la thyroïde; cependant, puisque les métastases cérébrales d'un cancer du poumon sont si fréquentes, elles sont le type le plus couramment associé à une hémorragie. Parfois, une hémorragie dans une métastase cérébrale est mieux visualisée par TDM sans produit de contraste.

### Traitement

Puisque les métastases cérébrales n'infiltrent pas largement les tissus du cerveau et ont tendance à s'entourer d'une pseudocapsule, elles peuvent être complètement excisées. Dans des études contrôlées et randomisées, l'élimination complète d'une métastase cérébrale unique a prolongé sensiblement la vie et maintenu la fonction neurologique pendant une plus longue période. La radiothérapie postopératoire appliquée au cerveau entier améliore significativement le contrôle des maladies du SNC après résection d'une métastase cérébrale unique, mais elle ne prolonge pas la survie<sup>8</sup>, car les patients meurent suite à la progression de la tumeur systémique. Par conséquent, la radiothérapie postopératoire du cerveau entier est souvent décidée sur une base individuelle. Si des lésions multiples peuvent être complètement résecuées, ces patients évoluent aussi bien que ceux dont la métastase retirée était unique.

La plupart des patients atteints de métastases cérébrales multiples sont mieux traités par une cure de radiothérapie du cerveau entier, le plus souvent par un total de 30 Gy répartis en 10 fractions. Certains patients atteints d'une seule métastase cérébrale sont également traités par irradiation encéphalique totale, lorsqu'ils sont en mauvais état général, ont une maladie systémique non contrôlée, ou ne sont pas de bons candidats à un traitement chirurgical.

La radiochirurgie stéréotaxique, pratiquée au moyen d'un couteau gamma qui délivre un rayonnement gamma à partir de multiples sources de cobalt, ou d'un accélérateur linéaire qui concentre des rayons X sur une zone étroite contenant la tumeur, s'est avérée très efficace pour le traitement d'une ou de quelques métastases cérébrales. La plupart des patients tolèrent la radiochirurgie sans difficulté, mais il arrive que la procédure se complique de convulsions ou d'un gonflement aigu qui aggrave les troubles neurologiques. Environ 20 à 30 % des patients développent une radionécrose, qui ne peut être distinguée, cliniquement et à l'IRM, d'une tumeur récidivante. L'un des avantages de la radiochirurgie stéréotaxique est que la majeure partie du cerveau normal échappe au rayonnement.

La chimiothérapie sert à traiter les métastases cérébrales provenant de cancers primitifs chimiosensibles, comme le choriocarcinome, le cancer du poumon, et, dans une moindre mesure, le cancer du sein. Puisque peu de patients répondent de manière significative à la chimiothérapie, elle n'est généralement utilisée qu'en dernier recours. Un agent oral, le témozolomide (150 à 200 mg/m<sup>2</sup> pendant 5 jours toutes les 4 semaines), qui est très bien toléré, a montré une certaine activité contre les métastases cérébrales du cancer du poumon.



**Fig. 14-5. Métastases leptoméningées.** Imagerie par résonance magnétique rehaussée par du gadolinium du rachis lombosacré chez un patient ayant des métastases leptoméningées de mélanome. De multiples nodules rehaussés sont visibles sur la queue de cheval; le cône médullaire et la partie inférieure de la moelle épinière sont enveloppés par la tumeur.

### Métastases leptoméningées

Le cerveau est le siège le plus fréquent des métastases intracrâniennes, mais le cancer systémique peut se propager à la dure-mère ainsi qu'aux leptoméninges. Les métastases durales proviennent le plus souvent d'un cancer du sein ou de la prostate, souvent d'une métastase dans le crâne sus-jacent. Des métastases dans les leptoméninges se manifestent fréquemment par des symptômes et des signes neurologiques multifocaux. Ces métastases impliquent : les nerfs crâniens, ce qui peut se manifester par une diplopie ou une paralysie bulbaire; les racines cervicales et lombaires, ce qui cause des douleurs dans les membres ou de la faiblesse; l'espace intracrânien, ce qui provoque des maux de tête, des nausées, des vomissements et une élévation de la PIC. Le diagnostic est établi par la présence de cellules tumorales dans le LCR ou par neuro-imagerie qui montre clairement la tumeur dans l'espace sous-arachnoïdien (fig. 14-5). Le traitement comprend souvent une irradiation des sites symptomatiques; une chimiothérapie intrathécale, généralement par une canule intraventriculaire (réservoir d'Ommaya); ou une chimiothérapie systémique avec des agents utilisés à des doses qui leur permettent de pénétrer dans le LCR.

### Tumeurs spinales

Les tumeurs impliquant la moelle épinière peuvent être classées en fonction de leur localisation anatomique : extradurale, extramédullaire intradurale et intramédullaire (tableau 14-6). Les tumeurs extradurales se développent généralement à partir des éléments osseux de la colonne vertébrale et causent des symptômes neurologiques et des signes de compression médullaire. Les tumeurs intradurales mais extramédullaires proviennent des pachyméninges ou des racines

### Tableau 14-6 Tumeurs spinales

Extradurales
Métastase
Tumeurs osseuses primitives provenant de la colonne vertébrale
Intradurales extramédullaires
Méningiomes
Neurofibromes
Schwannomes
Lipomes
Kystes arachnoïdiens
Kystes épidermoïdes
Métastase
Intramédullaires
Épendymome
Gliome
Hémangioblastome
Lipome
Métastase

nerveuses (méningiomes ou schwannomes), et peuvent provoquer des symptômes radiculaires ou une compression de la moelle épinière. Les tumeurs spinales intramédullaires, qui sont rares, proviennent du parenchyme de la moelle épinière et ont une biologie similaire aux tumeurs cérébrales.

### Tumeurs extradurales

#### ● Épidémiologie et manifestations cliniques

La plupart des tumeurs extradurales proviennent d'une métastase dans les éléments osseux de la colonne vertébrale, généralement le corps vertébral, parfois la lame vertébrale ou l'apophyse épineuse. Moins fréquentes sont les tumeurs primitives de la colonne vertébrale, notamment un chordome, un sarcome ostéogénique, un plasmocytome ou un chondrosarcome. En croissant, la tumeur osseuse empiète sur le canal rachidien et, si elle n'est pas traitée, comprime la moelle épinière ou les racines nerveuses à leur sortie du foramen intervertébral. Alors que la plupart de ces lésions résultent de métastases osseuses, des tumeurs extradurales peuvent aussi provenir de métastases paravertébrales qui peuvent se développer à travers le foramen intervertébral et dans l'espace péri-dural; très rarement, on observe une métastase directe dans l'espace épidual. Les cancers primitifs de la prostate (chapitre 26), du sein (chapitre 23) et du poumon (chapitre 16) ainsi que les lymphomes (chapitre 10) sont le plus souvent à l'origine des métastases extradurales. Des hémopathies malignes peuvent également être associées à une expansion paravertébrale de la maladie à travers le foramen intervertébral.

Que la masse soit une tumeur osseuse primitive ou une métastase d'origine distante, 98 % des patients se plaignent d'une douleur habituellement localisée au site de la tumeur. Puisque les vertèbres thoraciques sont plus nombreuses que les cervicales ou les lombaires, la tumeur et la douleur se situent plus fréquemment au milieu ou dans la partie supérieure du dos, là où les douleurs bénignes sont moins fréquentes. Une déficience motrice et des symptômes sensoriels se manifestent chez environ 50 % des patients, tandis que des troubles sphinctériens affectent près de 25 % des patients. Une douleur dorsale précède souvent de plusieurs semaines, parfois de plusieurs mois, la manifestation des autres symptômes ou signes neurologiques.

## ● Diagnostic

Des maux de dos pénibles chez un patient atteint de cancer constituent une indication d'IRM, mais qui ne nécessite pas de contraste intraveineux. Des clichés simples de la colonne vertébrale, des scintigraphies osseuses, voire une TDM, peuvent détecter une maladie osseuse, mais une tumeur épидurale ne peut être visualisée que par l'IRM. En outre, seule cette technique peut révéler une métastase paravertébrale ou épидurale. Les patients qui ne peuvent pas subir une IRM devraient être examinés par TDM avec myélographie.

### Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des tumeurs extradurales comprend un abcès épидural, un hématome épидural aigu ou subaigu, une hernie discale, une spondylarthrose, une lipomatose épидurale, et, plus rarement, une hémato-poïèse extramédullaire. Parfois, une biopsie percutanée à l'aiguille ou une laminectomie de décompression est nécessaire pour qu'un diagnostic définitif puisse être posé.

## Traitement

Une métastase extradurale nécessite un traitement immédiat, car les patients peuvent développer une détérioration neurologique aiguë et imprévisible entraînant une paraplégie. Il faut commencer par une forte dose de corticoïde, habituellement 100 mg de dexaméthasone IV, qui soulage rapidement la douleur et peut contribuer à la récupération neurologique. La chirurgie suivie de radiothérapie postopératoire est supérieure à la radiothérapie seule pour la préservation de la marche<sup>9</sup> et peut prolonger la survie d'une large population de patients atteints de compression métastatique de la moelle épinière. Il est beaucoup plus facile de préserver la fonction neurologique que de corriger une lésion ; aussi, des tumeurs extradurales cliniquement silencieuses, détectées par IRM, doivent être traitées avant qu'une déficience neurologique ne se manifeste. Une tumeur primitive qui se développe dans la colonne vertébrale, comme un sarcome ostéogénique (chapitre 27), doit être ré-séquée complètement, la nécessité d'une radiothérapie postopératoire étant déterminée sur la base de l'histologie de la tumeur. Les patients atteints de métastases extradurales, s'ils sont traités avant l'apparition de troubles neurologiques graves, ont un pronostic neurologique favorable, mais leur survie est généralement de courte durée en raison de la généralisation des métastases.

## Tumeurs extramédullaires intradurales

### Méningiomes

La plupart des tumeurs extramédullaires intradurales sont bénignes. Les méningiomes sont des tumeurs bénignes à croissance lente qui se développent principalement chez les femmes d'âge moyen et sont principalement situées dans la région thoracique. Le mal de dos est un symptôme fréquent, mais environ 25 % des patients n'ont aucune douleur ; ils présentent un dysfonctionnement neurologique lentement progressif, typiquement un trouble de la marche qui s'est aggravé lentement, souvent durant des années. Une IRM spinale avec injection de gadolinium délimite clairement la

lésion. La résection chirurgicale est curative ; en général, elle peut être assez facilement complète.

### Tumeurs des gaines nerveuses

Les tumeurs des gaines nerveuses comprennent les schwannomes et les neurofibromes. Les deux proviennent généralement d'une racine dorsale, et le premier symptôme est souvent une douleur radiculaire qui précède de plusieurs mois, voire de plusieurs années, les symptômes de compression de la moelle épinière. Certains patients atteints de neurofibrome ou de schwannome spinal ont une neurofibromatose de type 1, mais la plupart n'en ont pas. Le diagnostic est clairement établi par IRM avec gadolinium de la colonne vertébrale. Le traitement est chirurgical, et la résection complète est curative.

### Métastases

Les métastases dans les leptoméniges spinales peuvent se manifester par une lésion extramédullaire intradurale. Un seul grand nodule tumoral peut causer des symptômes et des signes focaux correspondant au niveau rachidien, mais chez la plupart des patients, le névraxe est atteint à plusieurs niveaux, ce qui provoque des symptômes et des signes neurologiques multifocaux. Plus de la moitié des patients souffrent de douleur radiculaire cervicale et lombosacrée, ainsi que d'une perte sensorielle et motrice. Le diagnostic est établi par IRM avec gadolinium, qui montre des nodules multifocaux ou parfois une couche cellulaire recouvrant la moelle épinière ou des racines nerveuses (voir fig. 14-5). Si l'imagerie est négative, le diagnostic peut être établi par détection de cellules tumorales dans le LCR. Le traitement est complexe et nécessite souvent une irradiation des sites responsables des symptômes, une chimiothérapie intrathécale, idéalement administrée par une canule intraventriculaire (dispositif Ommaya) et, parfois, une chimiothérapie systémique. La radiothérapie peut améliorer les symptômes neurologiques, en particulier la douleur, mais souvent la maladie continue à s'aggraver progressivement, entraînant la mort en 3 à 6 mois malgré un traitement agressif. En raison de la nature diffuse de la maladie, la chirurgie n'est pas une option.

## Tumeurs intramédullaires

Les tumeurs intramédullaires de la moelle épinière sont semblables à celles qui se développent dans le parenchyme cérébral. Les plus fréquentes sont les épendymomes et les astrocytomes. On observe également des hémangioblastomes (en particulier en association avec la maladie de von Hippel-Lindau), des lipomes et, plus rarement, des métastases médullaires.

## ● Manifestations cliniques et diagnostic

Le tableau clinique est semblable pour toutes les tumeurs médullaires, la douleur étant souvent le symptôme initial. Les signes de dysfonctionnement de la moelle épinière suivent et reflètent la localisation de la lésion. En outre, certaines tumeurs intramédullaires sont accompagnées d'une cavité (syrinx) contenant du LCR à l'intérieur de la moelle épinière, ce qui peut contribuer aux symptômes. Les signes classiques des lésions intramédullaires, comme une perte sensorielle dissociée, une épargne sacrée sensorielle et des troubles sphinctériens précoces, ne sont pas suffisamment

fiables pour distinguer les lésions intramédullaires et extramédullaires sur la base des constatations cliniques. Le diagnostic est établi par IRM avec gadolinium.

### Traitement

La chirurgie est la première intervention thérapeutique, à la fois pour obtenir un diagnostic définitif et réséquer la lésion. L'élimination complète d'une tumeur de la moelle épinière est possible, en particulier dans le cas des épendymomes et des hémangioblastomes. Cependant, les tumeurs de la moelle épinière sont rares, et seuls des neurochirurgiens expérimentés dans ce type d'opération doivent intervenir. Les gliomes de haut grade et les épendymomes résiduels doivent être traités par radiothérapie postopératoire. Les astrocytomes de bas grade de la moelle épinière peuvent être traités par radiothérapie lorsque le patient développe des symptômes d'atteinte neurologique, mais le traitement présymptomatique n'empêche pas nécessairement, ni ne retarde, le développement de déficiences. Des métastases intramédullaires ne nécessitent pas de chirurgie, car le diagnostic est généralement évident; la radiothérapie offre des avantages limités car ces patients ont généralement d'autres métastases dans le SNC.

## Hypertension et hypotension intracrâniennes

Le LCR, produit en partie par les plexus choroïdes dans le système ventriculaire, passe par les foramens de Luschka et de Magendie, au bas du quatrième ventricule, pour entourer l'ensemble du cordon médullaire et du cerveau. Il est réabsorbé dans la circulation à travers les granulations arachnoïdes sur les convexités. L'équilibre entre la production et la réabsorption du LCR maintient le volume relativement constant à environ 150 ml chez l'adulte en bonne santé. Le LCR est produit à raison d'environ 20 ml/heure, ce qui signifie que la totalité du volume de LCR est remplacé trois à quatre fois par jour. Le LCR transporte les nutriments pour le système nerveux et élimine les déchets du seul organe dépourvu de système lymphatique. En outre, le LCR protège le cerveau et la moelle épinière en s'interposant entre ces tissus fragiles et les os du crâne et de la colonne vertébrale, absorbant ainsi les chocs mécaniques.

Une ponction lombaire permet non seulement de prélever du LCR en vue de son analyse, mais aussi de mesurer la PIC. La pression du LCR est normalement maintenue entre 70 et 195 mmH<sub>2</sub>O. Des fluctuations à la hausse ou à la baisse en dehors de ces valeurs peuvent provoquer de graves troubles neurologiques.

### Hypertension intracrânienne

Une PIC élevée provoque des symptômes en comprimant le tissu nerveux, un processus qui cause une ischémie et parfois une hémorragie due à une compression artérielle et veineuse associée. La PIC est partiellement maintenue par des mécanismes d'autorégulation des vaisseaux sanguins cérébraux. Une PIC faible est causée par une diminution du volume de

LCR et les symptômes sont dus au fait que le cerveau, qui flotte dans le LCR, perd ainsi sa flottabilité. Les tractions ou étirements exercés sur les veines corticales et de la dure-mère, qui sont des structures sensibles à la douleur dans la voûte crânienne, provoquent des maux de tête; la vasodilatation compensatoire peut également contribuer aux céphalées.

Les principaux symptômes et signes associés à une augmentation de la PIC sont des maux de tête, des nausées, des vomissements et de la léthargie; d'autres symptômes sont moins fréquents (tableau 14-7). Des lésions de masse peuvent causer un syndrome d'engagement et produire ainsi des signes de latéralisation comme une hémiparésie; par comparaison, cette complication est rarement la conséquence d'une élévation diffuse de la PIC, comme dans l'hydrocéphalie communicante. Les trois syndromes principaux d'engagement sont : (1) celui du gyrus frontal médial sous la faux du cerveau, (2) celui transtentorial de l'uncus, en poussant le diencephale et le tronc cérébral vers le bas et latéralement, et (3) celui des tonsilles (amygdales) cérébelleuses à travers le foramen magnum. Une augmentation généralisée de la PIC peut être due à une obstruction à la circulation du LCR, qui peut être causée par un blocage du système ventriculaire (hydrocéphalie obstructive ou non communicante) ou par une altération de la réabsorption du LCR (hydrocéphalie non obstructive ou communicante).

Une augmentation de la PIC, quelle qu'en soit la cause, peut produire des ondes de pression dites en plateau (augmentations épisodiques de la PIC), entraînant des symptômes transitoires tels que maux de tête, vertiges ou altération de la conscience. Des ondes en plateau surviennent normalement et ne provoquent des symptômes que lorsque la PIC de base est élevée; elles peuvent être déclenchées par un changement de position.

## Hydrocéphalie

L'hydrocéphalie, qui est la dilatation ventriculaire provoquée par l'accumulation de LCR, peut être aiguë, à cause de

**Tableau 14-7 Symptômes et signes d'hypertension intracrânienne**

Fréquents
Céphalées
Acouphènes
Vomissements (avec ou sans nausées)
Obscurcissements visuels, perte visuelle, photopsies
Œdème papillaire
Diplopie
Léthargie et somnolence
Retard psychomoteur
Douleur lors des mouvements oculaires
Moins fréquents
Distorsion ou perte auditive
Vertiges
Faiblesse du visage
Douleur à l'épaule ou au bras
Douleur ou rigidité cervicale
Ataxie
Paresthésies aux extrémités
Anosmie
Néuralgie du trijumeau

l'obstruction soudaine de sortie du LCR, ou chronique, se développant lentement en plusieurs mois ou même années (tableau 14-8). Dans une hydrocéphalie chronique, on trouve parfois une pression normale du LCR, tandis que l'hydrocéphalie s'accompagne toujours de pression élevée.

● **Manifestations cliniques**

Une hydrocéphalie aiguë se manifeste généralement par les symptômes suivants : fortes céphalées, léthargie, nausées, vomissements, œdème papillaire, diplopie et paralysie oculaire externe en plus des signes de la lésion causale. Une hyperréflexie diffuse et des signes bilatéraux de Babinski sont communs. Les patients atteints d'hydrocéphalie chronique communicante ont souvent une pression du LCR normale (hydrocéphalie à pression normale [HPN]) et peuvent présenter une démence progressive caractérisée par une perte de mémoire, un retard psychomoteur, une démarche instable et de l'incontinence d'urgence. Certains patients ont des signes de parkinsonisme, notamment la bradykinésie et un retard psychomoteur, mais le tremblement au repos est absent.

● **Diagnostic**

La ventriculomégalie est facilement diagnostiquée par IRM ou TDM. Chez les patients âgés, une atrophie cérébrale et l'augmentation compensatoire du volume ventriculaire qui

accompagne le vieillissement normal (hydrocéphalie ex vacuo) doivent être envisagées. En IRM, un hypersignal périventriculaire en pondération T2 ou en séquence FLAIR peut contribuer à la distinction entre une HPN et une hydrocéphalie ex vacuo. L'IRM est la meilleure technique pour l'identification de la cause d'une hydrocéphalie.

Tableau 14-8 Causes d'hydrocéphalie

Aiguës
Hémorragie ou infarctus cérébelleux
Kyste colloïde du troisième ventricule
Méningite exsudative
Traumatisme crânien
Tumeur intracrânienne ou hématome
Hémorragie sous-arachnoïdienne spontanée
Encéphalite virale
Chroniques
Sténose de l'aqueduc
Ectasie et allongement de l'artère basilaire (rare)
Méningite granulomateuse
Traumatisme crânien
Malformations du mésencéphale
Métastase leptoméningée
Tumeurs de la moelle épinière et du cerveau
Hémorragie sous-arachnoïdienne spontanée

**Traitement**

Lorsque la PIC approche ou dépasse la pression systolique, la perfusion sanguine cérébrale diminue et l'ischémie menace. Une élévation marquée de la PIC est une urgence neurologique qui nécessite une intervention immédiate (tableau 14-9) afin de réduire le volume du contenu intracrânien et de prévenir des dommages cérébraux permanents. Une hyperventilation pour abaisser la pression partielle artérielle du dioxyde de carbone (PaCO<sub>2</sub>) de 25 à 30 mmHg entraîne une vasoconstriction immédiate, ce qui réduit le volume sanguin cérébral. Une perfusion intraveineuse de solution saline hypertonique ou de mannitol provoque une diurèse rapide, ce qui diminue le volume plasmatisé intravasculaire et contribue à retirer l'eau de l'espace extracellulaire dans le cerveau. La dexaméthasone, 50 à 100 mg par voie IV en bolus, prendra quelques heures pour réduire l'œdème sous-jacent; l'œdème vasogénique entourant une tumeur cérébrale ou un abcès cérébral répond rapidement

aux corticoïdes, mais l'œdème cytotoxique qui fait suite à un accident vasculaire cérébral aigu ou à un hématome répond rarement à la corticothérapie.

Finalement, le traitement définitif de la cause est nécessaire. Si un tel traitement n'est pas réalisable dans l'immédiat, l'hydrocéphalie est souvent rapidement soulagée par un drainage ventriculaire. Si un drainage temporaire est nécessaire, un drain ventriculaire externe peut être placé jusqu'à ce que l'obstruction sous-jacente soit levée. Un shunt ventriculo-péritonéal est le traitement définitif de l'hydrocéphalie chronique, mais son efficacité thérapeutique pour une HPN « idiopathique » reste à prouver. La réponse clinique à plusieurs jours de drainage externe du LCR a une forte valeur prédictive pour déterminer quels patients atteints d'HPN sont susceptibles de bénéficier d'un shunt. Les complications d'un shunt sont des hématomes et des infections sous-durales.

Tableau 14-9 Traitement d'urgence d'une pression intracrânienne élevée chez des patients en décompensation aiguë

Thérapie	Traitement	Début (durée d'action)	Autres
Hyperventilation	Baisser la PaCO <sub>2</sub> à 25–30 mmHg	Secondes (minutes)	Nécessite habituellement une intubation et une ventilation mécanique
Osmothérapie	Mannitol 0,5–2 g/kg IV, répéter si nécessaire	Minutes (heures)	Diurèse soutenue Nécessite la sonde de Foley Attention rigoureuse aux électrolytes
Corticoïdes	Dexaméthasone 50–100 mg IV, puis 50–100 mg/jour en doses fractionnées	Heures (jours)	Plus efficace sur l'œdème vasogénique (tumeurs, abcès) Moins efficace sur l'œdème cytotoxique (accident vasculaire cérébral)

PaCO<sub>2</sub> = pression partielle artérielle du dioxyde de carbone.

## Hypertension intracrânienne idiopathique

### ● Définition et épidémiologie

L'hypertension intracrânienne idiopathique, aussi appelée hypertension intracrânienne bénigne ou pseudotumeur cérébrale, désigne une PIC élevée qui se développe chez un individu en bonne santé sans indication d'anomalie structurale du SNC. La plupart des patients sont des jeunes femmes obèses, mais la maladie peut aussi survenir chez les hommes, les patients minces, les personnes âgées et les enfants. L'hypertension intracrânienne idiopathique peut être associée à divers troubles systémiques ainsi qu'à des médicaments (tableau 14-10), mais la cause directe de l'élévation de la PIC est généralement inconnue. Des augmentations chroniques de la PIC peuvent conduire au « syndrome de la selle turcique vide », qui correspond en fait à un élargissement de la selle turcique en raison d'une ouverture dans le diaphragme sellaire. La TDM ou l'IRM montre alors la présence de LCR dans la selle turcique ; en conséquence, l'hypophyse est comprimée, mais reste fonctionnelle.

### ● Manifestations cliniques

Les patients souffrent habituellement de maux de tête qui peuvent être accompagnés de troubles visuels, y compris de perte de vision, de nausées, de vomissements, de diplopie, d'acouphènes et de vertiges. Un signe clinique caractéristique est l'œdème papillaire bilatéral constaté chez un patient en bonne santé. La perte de la vision, qui est la complication la plus redoutée, est rare. Les champs visuels en général révèlent une tache aveugle agrandie en raison de l'œdème papillaire, mais sans autre déficience visuelle. La diplopie peut être due à une paralysie oculaire du nerf abducens, signe de localisation trompeur.

**Tableau 14-10 Affections systémiques et iatrogènes responsables d'une hypertension intracrânienne bénigne**

Médicaments couramment prescrits
Acide nalidixique
Nitrofurantoïne
Phénytoïne
Sulfamides
Tétracycline
Vitamine A
Acide rétinoïque ( <i>cis</i> ou <i>trans</i> )
Troubles endocriniens et métaboliques
Maladie d'Addison
Syndrome de Cushing
Hypoparathyroïdie
Ménarche, grossesse, contraceptifs oraux
Obésité (souvent associée à des menstruations irrégulières)
Corticothérapie ou retrait
Troubles hématologiques
Cryoglobulinémie
Anémie ferriprive
Troubles divers
Obstruction ou thrombose des sinus veineux de la dure-mère
Traumatisme crânien
Ligature de la veine jugulaire interne
Lupus érythémateux disséminé
Maladie de l'oreille moyenne

### ● Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'IRM, qui exclut toute cause structurale d'élévation de la PIC. Une phlébographie par résonance magnétique (PRM) est indiquée pour exclure une thrombose du sinus veineux de la dure-mère. La ponction lombaire est pratiquée après la neuro-imagerie ; elle est nécessaire pour confirmer le diagnostic. Elle mesure une pression d'ouverture élevée, souvent supérieure à 300 mmH<sub>2</sub>O. La composition du liquide est normale, et la concentration protéique est typiquement dans la partie inférieure de la norme (< 20 mg/dl).

### Traitement

La nécessité de traiter une élévation chronique réfractaire de la PIC est fondée sur les symptômes du patient et les mesures répétées du champ visuel. Des maux de tête, une perte de vision nouvelle ou progressive, ou une perturbation du test de périmétrie devraient déclencher le lancement d'un ou de plusieurs des cinq traitements suivants : (1) réduction de poids (par exemple 20 kg) ou correction des troubles endocriniens ou hématologiques sous-jacents, ou les deux ; (2) ponctions lombaires répétées ; (3) traitements pharmacologiques aigus, notamment par des corticoïdes, des diurétiques de l'anse et de l'acétazolamide, mais les corticoïdes peuvent contribuer au gain de poids et le sevrage progressif peut aggraver le syndrome ; (4) dérivation ventriculo-péritonéale ou lombo-péritonéale ; et (5) fenestration de la gaine du nerf optique, en particulier chez les patients dont la PIC élevée persiste et dont la vision se détériore.

### ● Pronostic

L'issue est variable : des rémissions spontanées sont possibles ; l'amélioration clinique n'est pas toujours accompagnée d'une réduction de la pression du LCR ; et la pression du LCR peut rester élevée malgré une intervention. De plus, les patients avec élévation chronique de la PIC à la suite d'une hypertension intracrânienne idiopathique ne développent jamais d'hydrocéphalie, ce qui montre l'absence de lien entre la pression du LCR et la ventriculomégalie.

## Hypotension intracrânienne

Une hypotension intracrânienne survient le plus souvent après une ponction lombaire ou après une déchirure idiopathique de la dure-mère spinale. Il apparaît que les maux de tête après ponction lombaire sont devenus moins fréquents depuis que l'on utilise des aiguilles moins traumatisantes ou de plus petit calibre et lorsque le nombre de ponctions est moindre.

### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Les symptômes cliniques dus à une faible pression du LCR (tableau 14-11) sont généralement bénins, mais peuvent parfois être graves et invalidants. Des céphalées posturales surviennent dans les 30 secondes après le passage en position debout et disparaissent complètement lorsque le patient est allongé. Les céphalées, qui sont généralement bifrontales ou occipitales, sont souvent fortes, généralisées et lancinantes. Elles peuvent s'accompagner de nausées, de vertiges, de photophobie, de raideur de la nuque et, plus rarement,

d'une paralysie du nerf abducens. Tous ces symptômes sont soulagés quand le patient est allongé.

#### Tableau 14-11 Causes d'hypotension intracrânienne

Suite de ponction lombaire  
Fuite de LCR après intervention chirurgicale ou traumatisme du SNC  
Fuite de LCR par une fistule  
Fuite après thoracotomie dans l'espace pleural  
Brèche dure spontanée/idiopathique

LCR = liquide céphalorachidien; SNC = système nerveux central.

#### Traitement et pronostic

Chez la plupart des patients, les symptômes disparaissent spontanément et un banal analgésique suffit. Toutefois, il arrive que l'hypotension intracrânienne persiste et que les symptômes ne répondent pas aux mesures simples. Il faut alors envisager de colmater la fuite présumée de la dure-mère. À cette fin, on injecte environ 10 ml de sang du patient dans l'espace épidural. Parfois, il peut s'avérer nécessaire de recourir à un examen radio-isotopique du LCR afin de repérer la fuite en vue d'une réparation chirurgicale de la dure-mère.

#### Références

1. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci* 2003; **30** : 106–12.
2. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; **96** : 97–102.
3. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; **10** : 459–66.
4. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007; **356** : 1527–35.
5. Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009; **27** : 5874–80.
6. Karim AB, Afra D, Cornu P, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low grade glioma in the adult. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; **52** : 316–24.
7. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006; **24** : 2707–14.
8. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; **295** : 2483–91.
9. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer : a randomised trial. *Lancet* 2005; **366** : 643–8.

#### Lectures suggérées

- McPherson CM, Suki D, Feiz-Erfan I, et al. Adjuvant whole-brain radiation therapy after surgical resection of single brain metastases. *Neuro-oncol* 2010; **12** : 711–9. *Rôle de la radiothérapie adjuvante du cerveau entier dans la réduction des récurrences locales et distales dans des sous-ensembles de patients après résection chirurgicale de métastases cérébrales uniques.*
- Robertson T, Koszyca B, Gonzales M. Overview and recent advances in neuropathology. Part 1: central nervous system tumours. *Pathology* 2011; **43** : 88–92. *Revue.*
- Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010; **96** : 103–14. *Des données limitées suggèrent un bénéfice chez des patients symptomatiques, surtout avec la dexaméthasone à 16 mg/jour avec sevrage progressif en 2 semaines ou plus.*
- Suh JH. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Engl J Med* 2010; **362** : 1119–27. *Revue.*

# Cancers de la tête et du cou

**Marshall R. Posner**

(Chapitre 196, extrait de l'ouvrage *Goldman's Cecil Medicine*, 24<sup>th</sup> édition)

## ● Définition

Les principaux cancers de la tête et du cou sont des cancers épidermoïdes des muqueuses des voies aérodigestives supérieures; ils comprennent également un groupe diversifié de tumeurs des glandes salivaires. Les cancers isolés de la région comprennent le carcinome du nasopharynx, les cancers thyroïdiens, l'esthésioneuroblastome et le carcinome indifférencié du nez et des sinus. Divers autres cancers dérivent de structures et tissus de la tête et du cou, notamment les cancers de la peau les plus courants (chapitre 29), les lymphomes (chapitres 10 et 11) et les sarcomes (chapitre 28).

## ● Épidémiologie

Les carcinomes épidermoïdes représentent 95 % des cancers de la tête et du cou, tandis que les cancers des glandes salivaires représentent la quasi-totalité des 5 % restants. Ils représentent 4 % de l'ensemble des cancers aux États-Unis. Les cancers épidermoïdes de la tête et du cou peuvent être divisés en deux groupes distincts en fonction de la pathogénie, de la biologie et du pronostic. L'incidence des cancers liés à l'environnement, principalement au tabac et à l'alcool, est en baisse, mais ils restent assez courants. Les cancers de l'oropharynx liés au virus du papillome humain (VPH) sont en revanche en augmentation. Ils représentent aujourd'hui environ 65 % des cancers de l'oropharynx observés aux États-Unis et en Europe et affectent une population plus jeune (50 à 60 ans) que les cancers de l'environnement (55 à 65 ans). Les patients atteints de cancer de l'oropharynx lié au VPH sont aussi généralement en meilleure santé.

Les muqueuses de la tête et du cou sont divisées en six régions anatomiques : la cavité buccale, l'oropharynx, l'hypopharynx, le larynx, le nasopharynx et les sinus paranasaux. Le site d'origine anatomique d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou a des implications importantes quant au diagnostic, à la pathogénie, à la propagation, au pronostic et au traitement, en raison des différences intrinsèques dans la biologie des cellules muqueuses et des cancers qui se développent à partir d'elles, ainsi que des différences dans les modes de drainage lymphatique et la proximité d'autres structures dans cette région compacte.

## Cavité buccale

La cavité buccale comprend le plancher de la bouche, la partie antérieure ou segment buccal de la langue, les lèvres, les surfaces buccales, le palais dur, le trigone rétromolaire et les gencives. Cette région est facilement accessible à un examen physique; dès lors, des tumeurs dans ces régions peuvent souvent être détectées tôt au cours de leur évolution. Les tumeurs de la cavité buccale, qui sont étroitement liées à l'utilisation par voie orale de tabac sans fumée et autres dérivés, se développent sur les surfaces buccales et gingivales dans les sites où les produits du tabac restent en contact avec la muqueuse pendant de longues périodes. Les cancers de la partie antérieure de la langue sont plus fréquents chez les fumeurs. Les cancers des lèvres s'observent particulièrement chez les patients greffés et pourraient être causés par les rayons ultraviolets qui endommagent l'ADN.

## Oropharynx

L'oropharynx comprend la partie de la langue située derrière les papilles circumvallées, la zone située derrière l'épiglotte, les amygdales, les parois pharyngées associées et le voile du palais. L'oropharynx est devenu l'endroit le plus commun pour les tumeurs de la tête et du cou aux États-Unis; il est un site fréquemment impliqué en Europe. L'explication est la proportion élevée de cancers liés au VPH, dont l'incidence ne cesse d'augmenter. Ce type de cancer est dû presque exclusivement au VPH-16, qui est aussi associé aux cancers du col de l'utérus, de l'anus et de la vulve. Le cancer de l'oropharynx lié au VPH se manifeste à un stade tumoral (T) primaire plus bas (T1 et T2), mais à un stade nodal plus élevé (N2 et N3) que les cancers environnementaux; il est souvent une cause de cancer primitif inconnu, car les tumeurs primitives sont petites et difficilement identifiées.

## Hypopharynx

L'hypopharynx comprend les sinus piriformes, les parois latérales et postérieure du pharynx, et la surface postérieure du larynx. La détection des tumeurs de cette région peut être difficile en raison des cavités et des espaces entourant le larynx. En conséquence, les tumeurs primitives hypopharyngiennes peuvent être asymptomatiques et, comme les tumeurs de l'oropharynx, peuvent être détectées alors

qu'elles sont à un stade avancé ou diagnostiquées comme un cancer « primitif inconnu » (chapitre 30). Ces tumeurs sont liées au tabac et à l'alcool.

### Larynx

Le larynx comprend les cordes vocales, la région sous-glottique et le larynx supraglottique ainsi que la thyroïde et les cartilages cricoïde et aryénoïde. Les tumeurs qui se développent sur les cordes vocales se manifestent souvent de manière précoce et se propagent rarement au-delà des limites du larynx, tandis que les cancers sous-glottiques et supraglottiques peuvent être relativement asymptomatiques et ont un risque beaucoup plus élevé et plus précoce de propagation par les vaisseaux lymphatiques dans des sites régionaux. Les cancers du larynx sont fortement associés au tabagisme.

### Nasopharynx

Le nasopharynx comprend les surfaces muqueuses et les structures de la cavité située derrière les voies nasales. Les cancers nasopharyngés sont fréquents dans les régions bordant le Pacifique, en Afrique du Nord et au Moyen-Orient. Dans certaines régions de Chine et d'Asie du Sud-Est, les cancers du nasopharynx ont une fréquence qui rivalise avec celle du cancer du poumon. En Amérique du Nord, on dénombre environ 2000 cas par an, mais les chiffres augmentent avec l'installation d'immigrants provenant d'ethnies à haut risque. Les cancers du nasopharynx sont fréquemment associés à une infection latente des cellules épithéliales tumorales par le virus d'Epstein-Barr (EBV), l'agent étiologique de la mononucléose infectieuse. Les cancers du nasopharynx sont associés également à des facteurs environnementaux et génétiques dans les populations sensibles qui ont migré en Amérique du Nord et qui restent fortement prédisposés à cette maladie. Contrairement à d'autres carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, les cancers du nasopharynx peuvent survenir à un âge précoce, avec un pic évident durant l'adolescence et le début de l'âge adulte. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a classé les cancers du nasopharynx en trois sous-types histologiques : les formes indifférenciées (OMS III) et non kératinisantes (OMS II) sont infectées de façon latente par l'EBV dans 95 % des cas et constituent la majorité en Amérique du Nord et dans le monde ; la forme bien différenciée (OMS I) est plus rare et représente environ 5 % dans le monde, mais environ 15 à 25 % des cancers du nasopharynx en Amérique du Nord, et elle est généralement associée aux facteurs de risque traditionnels comme le tabagisme. Les cancers du nasopharynx ont un risque élevé d'invasion ganglionnaire régionale précoce, une longue évolution naturelle et un risque très élevé de propagation dans des sites distants.

### Sinus paranasaux

Les cancers peuvent toucher les sinus maxillaires, ethmoïdes, sphénoïdes et frontaux ainsi que la cavité nasale. En Amérique du Nord, parmi les tumeurs de la tête et du cou, ces localisations sont relativement rares ; en revanche, pour des raisons inexplicables, leur fréquence est nettement plus élevée chez les Japonais. Les cancers des sinus maxillaires sont plus fréquents chez les fumeurs. Jusqu'à 50 % des cancers des sinus dérivent d'une glande salivaire, et sont fré-

quemment liés à une exposition à la poussière de bois, au tannage ou au travail du cuir. Parfois, on trouve des tumeurs neuroendocrines et un rare carcinome indifférencié nasosinusal. Les cancers des sinus sont souvent diagnostiqués tardivement, car ils ne se manifestent que lors de l'invasion de structures environnantes : l'orbite, la cavité nasale, la base du crâne ou des nerfs crâniens.

### Glandes salivaires

Des glandes salivaires sont présentes dans les six régions qui viennent d'être décrites, ainsi que dans la trachée et l'œsophage. Les tumeurs peuvent se développer dans toutes les glandes salivaires, majeures et mineures, avec une incidence qui est à peu près proportionnelle à la quantité de tissu glandulaire. Le site le plus fréquent est la parotide. Les tumeurs peuvent se développer à tout âge, y compris l'enfance, mais le pic d'incidence se situe entre 55 et 65 ans. Les cancers des glandes salivaires ont divers aspects histologiques et se comportent différemment selon leur classification histologique. De nombreuses tumeurs de la parotide sont bénignes. Les facteurs de risque pour les cancers des glandes salivaires sont encore mal connus, mais une radiothérapie antérieure dans des zones adjacentes augmente le risque (chapitre 19).

## ● Physiopathologie

Les produits du tabac et l'alcool sont les principaux facteurs étiologiques et de risque de carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Les deux montrent une relation dose-réponse évidente. Fumer un produit irritant, quel qu'il soit, augmente le risque de cancer local, mais la nicotine et d'autres composants des feuilles de tabac ont un effet direct sur la muqueuse buccale et augmentent le risque de cancer épidermoïde. L'alcool est également un agent cancérigène ; sa consommation ainsi que son usage éventuel dans des bains de bouche augmentent le risque. De plus, l'alcool affecte les enzymes locales et systémiques de détoxification et peut augmenter le potentiel carcinogène d'autres agents de l'environnement. D'autres facteurs sont : l'exposition aux radiations, notamment le rayonnement solaire ; le soudage, l'affinage de métaux, les gaz d'échappement des moteurs diesel, les poêles à bois et l'exposition à l'amiante ; les irritants chroniques ; une carence en vitamine A ; une immunosuppression.

Les virus cancérigènes sont responsables de l'augmentation des cas de cancer de la tête et du cou aux États-Unis et en Europe. Les sous-types pathogènes du VPH, en particulier le VPH-16, sont indépendamment responsables d'environ 65 % des cas de cancer oropharyngé. Le VPH est transmis par contact épithélial, et le risque de cancer de l'oropharynx lié au VPH augmente avec le nombre de partenaires sexuels différents. L'ADN du VPH-16 peut être trouvé dans les cellules tumorales, et les protéines virales oncogènes E6 et E7 sont responsables et nécessaires à la croissance et à la survie des cellules cancéreuses en interférant dans d'importantes voies de signalisation. Les patients atteints de cancer de l'oropharynx lié au VPH ont un pronostic trois fois meilleur que les patients atteints d'un cancer lié à l'environnement. Le cancer du nasopharynx est principalement associé à l'infection des kératinocytes par l'EBV. Le cancer classique du nasopharynx, qui est aussi appelé *lymphoépithéliome*, est infiltré rapidement par des cellules lymphoïdes, ce pourquoi

il est peut être confondu avec un lymphome. Il faut donc un examen attentif pour que les cellules épithéliales malignes puissent être détectées dans la tumeur. L'EBV est également associé, mais rarement, à des tumeurs épithéliales de l'oropharynx, des amygdales et des glandes salivaires.

Plusieurs maladies héréditaires et anomalies génétiques prédisposent au cancer de la tête et du cou. L'anémie de Fanconi, une affection rare liée à une famille de gènes, favoriserait le développement d'un cancer de la langue, de même que le syndrome de Cowden (chapitre 3), qui dépend de mutations dans le gène *PTEN*. Enfin, des variants alléliques communs des gènes de l'alcool déshydrogénase et de P-450 peuvent accroître la susceptibilité à l'alcool et à d'autres substances cancérigènes.

Le développement d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou est un processus en plusieurs étapes dans lequel les premiers changements génétiques évoluent vers la malignité franche. Dans les cancers liés à l'environnement, un clone précancéreux de cellules de la muqueuse peut être localisé dans un site unique de la tête et du cou, ou plusieurs clones peuvent se développer indépendamment dans de nombreux sites. La pathogénie du cancer de l'oropharynx lié au VPH est moins bien comprise; à court terme, on trouve peu de seconds cancers et le risque à long terme est inconnu. En revanche, environ 20 % des patients atteints de cancers imputables à l'environnement vont développer un deuxième cancer primitif, le plus souvent de la tête et du cou, du poumon et de l'œsophage; chez 5 % des patients, on trouve d'abord un second cancer primitif synchrone. Dans les cancers liés à l'environnement, le cycle cellulaire est dérégulé par la perte rapide de p16, un inhibiteur de la cycline D1, ou par régulation à la hausse de la cycline D1; p53 est inactivée par divers mécanismes de prévention de la mort cellulaire programmée; la signalisation mitogène est amplifiée par une régulation positive de la fonction du récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor* [EGF]); la cyclo-oxygénase-2 est surexprimée, inhibant ainsi l'apoptose et favorisant l'angiogenèse; une instabilité chromosomique avec aneuploidie se développe. Beaucoup de ces premiers changements moléculaires et fonctionnels se produisent sans altération évidente de l'aspect physique de la muqueuse buccale, bien qu'une leucoplasie puisse apparaître. Dans les cancers oropharyngiens liés au VPH, les voies des RB et p53 sont inactivées par les protéines des oncogènes du VPH, E6 et E7. En conséquence,

la protéine p16 est régulée à la hausse comme biomarqueur d'une tumeur induite par le VPH. En raison de l'inactivation de p53 et de RB, ces patients présentent respectivement une dérégulation de la croissance cellulaire et de l'apoptose induite par des lésions de l'ADN. Ces différences entre les facteurs génétiques et moléculaires des cancers de l'oropharynx liés au VPH et ceux liés à l'environnement contribuent au choix du traitement le plus adapté.

Dans les cancers liés à l'environnement, des lésions précoces à haut risque peuvent parfois être identifiées comme une leucoplasie et une érythroplasie. La leucoplasie (fig. 15-1A) apparaît cliniquement comme une tache blanche sur la muqueuse buccale ou le larynx. Elle peut se transformer de façon imprévisible en cancer en plusieurs années chez environ 30 % des patients. L'érythroplasie (voir fig. 15-1B), une lésion rouge hyperkératosique de la muqueuse, est un état précancéreux plus avancé avec un risque d'environ 60 % de transformation en cancer. La résection chirurgicale de la leucoplasie ou de l'érythroplasie n'a aucun effet sur le développement ultérieur d'un cancer invasif. Pour ces lésions précancéreuses orales, on ne dispose d'aucun traitement chimique préventif éprouvé. Puisque le tabagisme ou la consommation d'alcool augmente fortement le risque de récurrence et de seconds cancers primitifs, les patients qui ont été atteints de ce type de tumeur doivent mettre fin à ces dépendances.

### ● Manifestations cliniques

Les symptômes et les manifestations cliniques des tumeurs de la tête et du cou peuvent varier largement et sont liés aux structures du site de la tumeur primitive, ainsi qu'au drainage dans les ganglions lymphatiques régionaux. Les petites tumeurs de la cavité buccale et du larynx peuvent être facilement reconnues car les patients les découvrent eux-mêmes ou ils sont amenés à consulter en raison de l'altération fonctionnelle précoce d'une structure importante. Les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou sont essentiellement des tumeurs locales et régionales; il est donc rare que ce type de cancer s'étende en dehors de la tête et du cou. L'extension des cancers des glandes salivaires est moins restreinte et ceux-ci peuvent s'étendre loin, mais puisque les tumeurs primitives sont également découvertes facilement et sont en général accessibles à un examen physique direct, il est rare que ces tumeurs soient identifiées à la suite d'une dissémination métastatique hors de la région.

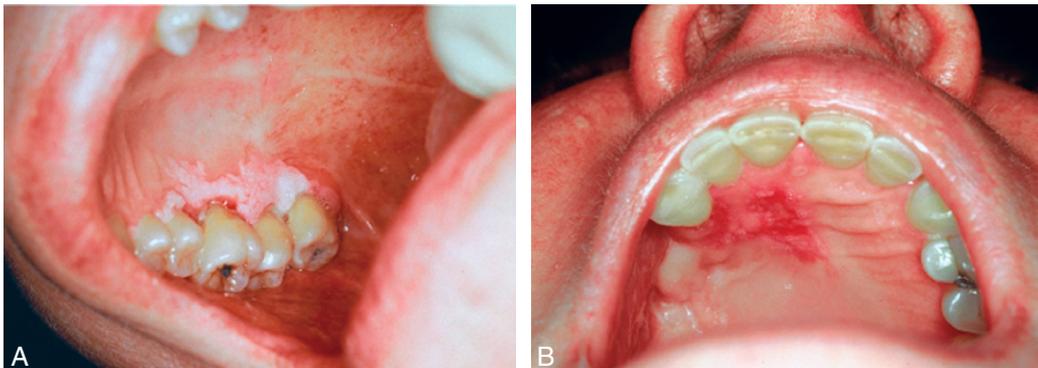


Fig. 15-1. Lésions buccales précoces à haut risque. A. Leucoplasie buccale. B. Érythroplasie orale.

Les manifestations cliniques des *tumeurs de la cavité buccale* sont notamment la présence d'une masse ou d'un ulcère, indolore ou douloureux, ou d'un simple épaissement de la muqueuse. De petites lésions de la partie latérale de la langue et du plancher de la bouche peuvent provoquer une douleur référée à la mandibule, aux gencives et à une oreille; en effet, l'innervation de ces sites est assurée par des nerfs sensoriels partagés. Les antibiotiques peuvent soulager les symptômes et même réduire la taille d'une tumeur ou des ganglions lymphatiques lorsque l'infection et l'inflammation superficielle contribuent à la douleur, mais une douleur récurrente ou continue chez un adulte devrait faire suspecter une maladie plus menaçante. Plus tard, la parole peut être affectée si la tumeur limite les mouvements de la langue ou provoque un dysfonctionnement du nerf hypoglosse (XII). Les tumeurs gingivales peuvent détacher les dents et envahir la mandibule le long des alvéoles dentaires.

Dans le cancer d'une vraie corde vocale, l'enrouement et d'autres altérations vocales sont courantes et sont des symptômes précoces attendus, mais ces manifestations peuvent aussi être des conséquences tardives de *tumeurs supraglottiques ou sous-glottiques* du larynx, qui peuvent croître longtemps sans affecter la voix. Quand elles deviennent suffisamment grandes et s'étendent au nerf laryngé récurrent, ou lorsqu'elles sont associées à une invasion locale profonde, les tumeurs du sinus piriforme peuvent altérer la voix; souvent, elles se manifestent également par une douleur auriculaire ou référée à l'oreille lors de la déglutition. Les adultes souffrant de douleurs auriculaires ou d'enrouement persistant doivent être adressés à un otorhinolaryngologiste (ORL). L'inspection de cette région postérieure est difficile; aussi, les tumeurs primitives échappent souvent aux examens de routine. Les *cancers des régions supraglottique, sous-glottique et des sinus piriformes* peuvent aussi se manifester sous forme d'obstruction aiguë des voies respiratoires. Souvent, au cours de la période menant à la situation d'urgence, les patients ont des antécédents de sibilances et de gêne respiratoire modérée. Parfois, ces troubles sont confondus avec l'asthme de l'adulte.

Une infection ou un épanchement dans l'oreille moyenne chez un adulte doit également susciter la consultation d'un ORL. Chez les jeunes adultes, un cancer du nasopharynx peut se manifester par une infection de l'oreille. Une hémoptysie ou une épistaxis peuvent être les seuls indices d'un cancer du nasopharynx ou d'une *tumeur des sinus paranasaux*. Les troubles des nerfs crâniens liés à l'invasion profonde de la base du crâne sont des événements tardifs; ils se manifestent par des déficiences dans le regard latéral, de la diplopie, une douleur faciale ou une paralysie du nerf facial. Ces symptômes tardifs peuvent également être causés par des *tumeurs des sinus*, qui provoquent fréquemment une congestion nasale, pouvant être attribuée erronément à une sinusite. Face à des symptômes nouveaux et persistants de sinusite ou de douleur faciale, on doit penser à un cancer possible des sinus et lancer les investigations appropriées.

Des *tumeurs dans une amygdale ou à la base de la langue* peuvent provoquer des douleurs locales et une douleur auriculaire référée, mais elles sont souvent asymptomatiques et peuvent atteindre une taille importante avant de se manifester par de la dysphonie («voix de patate chaude»), une sensation de boule dans la gorge ou une restriction des mouvements

de la langue. La présence d'une masse indolore dans le cou devient plus fréquente avec l'augmentation de l'incidence des cancers oropharyngés liés au VPH. Les tumeurs de l'amygdale ou de la base de la langue peuvent aussi perdre leur composante muqueuse, ne pas être visibles à l'inspection directe ou ne pas être palpables, et se manifester sous forme d'une masse cervicale solide ou kystique. Des masses cervicales isolées peuvent croître et décroître sous l'effet d'antibiotiques. Chez un adulte, une tumeur cervicale, en particulier si elle est kystique, doit être considérée, jusqu'à preuve du contraire, comme un cancer et plus particulièrement un cancer nasopharyngé lié au VPH, et doit conduire à un examen ORL, avant une aspiration à l'aiguille fine ou une biopsie chirurgicale.

La stadification d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou est fondée sur le système de classification «tumeur, ganglions (*nodes*), métastases» (TNM), et le pronostic est lié principalement aux stades N et T (*tableau 15-1*). Le risque de propagation du cancer à des ganglions lymphatiques est directement lié à l'emplacement de la tumeur primitive et secondairement à la taille de la première. Le risque de métastases ganglionnaires est particulièrement élevé pour les tumeurs de l'oropharynx; il diminue ensuite pour les autres localisations dans l'ordre suivant : le larynx supraglottique et les sinus piriformes (hypopharynx), la partie orale de la langue, le voile du palais, la cavité buccale et le plancher de la bouche et, finalement, le larynx. Le cancer du nasopharynx se propage facilement et de manière étendue dans les ganglions, contrairement aux cancers des sinus paranasaux pour qui ce mode d'extension est rare. Le site de la tumeur primitive détermine en partie quels sont les ganglions qui seront atteints. Le cancer du nasopharynx se propage dans les ganglions cervicaux postérieurs, ainsi que dans les cervicaux supérieurs. Les tumeurs de l'oropharynx, du larynx et d'un sinus piriforme s'étendent aux ganglions cervicaux supérieurs. Dans ces localisations, les métastases peuvent être bilatérales. Les tumeurs de la cavité buccale métastasent dans les ganglions sous-mentonniers et sous-maxillaires. La propagation tend à être ordonnée, allant des ganglions sous-maxillaires aux ganglions cervicaux médians. Pour les cancers de la cavité buccale, le risque de propagation contralatérale cliniquement méconnue peut atteindre 20 %.

### ● Diagnostic

L'accessibilité relative de la tête et du cou à l'inspection directe rend l'examen physique particulièrement important pour le diagnostic et la stadification. Pour les patients qui ont des symptômes localisés, un ulcère ou une petite masse, le médecin traitant et le spécialiste doivent effectuer un examen approfondi de la tête et du cou comprenant l'inspection des structures visibles ainsi que la palpation de la base de la langue, des amygdales et du cou. L'examen préliminaire au cabinet du spécialiste doit aussi comporter une exploration au moyen de fibre optique. Indépendamment de la nature cancéreuse d'une tumeur, la biopsie-exérèse doit être découragée parce que les marges sont fréquemment violées et inadéquates, ce qui nécessite alors une nouvelle, et plus large, résection. Une simple ponction-biopsie suffit au diagnostic, en particulier dans la partie orale de la langue, où les tumeurs peuvent se propager rapidement par les lymphatiques.

Tableau 15-1 Stadification des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou par l'American Joint Committee

Tumeur	Larynx	Lèvres et cavité orale	Oropharynx	Hypopharynx
Tis	Carcinome in situ	Carcinome in situ	Carcinome in situ	Carcinome in situ
T1 T1a T1b	<i>Région supraglottique</i> : tumeur limitée à une sous-région supraglottique avec fonction normale des cordes vocales <i>Glotte</i> : Tumeur limitée à une corde vocale (peut impliquer la commissure antérieure ou postérieure) avec mobilité normale Tumeur limitée à une corde vocale Tumeur impliquant les deux cordes vocales <i>Région sous-glottique</i> : tumeur limitée à la région sous-glottique	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension	Tumeur limité à une sous-région de l'hypopharynx et/ou 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
T2	<i>Région supraglottique</i> : tumeur envahissant la muqueuse de plus d'une sous-région adjacente de la région supraglottique ou de la glotte ou en dehors de la région supraglottique (par exemple la muqueuse de la base de la langue, de la vallécule, de la paroi interne des sinus piriformes) sans fixation du larynx <i>Glotte</i> : la tumeur s'étend à la région supraglottique et/ou à la région sous-glottique, et/ou avec altération de la mobilité des cordes vocales <i>Région sous-glottique</i> : la tumeur s'étend aux cordes vocales, leur mobilité étant normale or altérée	Tumeur de plus de 2 cm, mais pas plus de 4 cm dans sa plus grande dimension	Tumeur de plus de 2 cm, mais pas plus de 4 cm dans sa plus grande dimension	Tumeur envahissant plus d'une sous-région de l'hypopharynx ou un site adjacent, ou mesure plus de 2 cm, mais pas plus de 4 cm dans sa plus grande dimension, sans fixation d'un hémilarynx
T3	<i>Région supraglottique</i> : tumeur limitée au larynx avec fixation des cordes vocales et/ou envahissement des régions suivantes : zone postcricoïde, espace pré-épiglottique, espace paraglottique et/ou cortex interne du cartilage thyroïde <i>Glotte</i> : tumeur limitée au larynx avec fixation des cordes vocales et/ou invasion de l'espace paraglottique et/ou du cortex interne du cartilage thyroïde	Tumeur de plus de 4 cm dans sa plus grande dimension	Tumeur de plus de 4 cm dans sa plus grande dimension ou extension à la surface linguale de l'épiglotte	Tumeur de plus de 4 cm dans sa plus grande dimension ou fixation d'un hémilarynx ou extension à l'œsophage
T4a	Tumeur locale modérément avancée Envahissement à travers le cartilage thyroïde et/ou des tissus au-delà du larynx (par exemple la trachée, des tissus mous du cou, y compris les muscles extrinsèques profonds de la langue, les muscles de la sangle, la thyroïde ou l'œsophage)	Tumeur locale modérément avancée Lèvres : la tumeur traverse l'os cortical, envahit le nerf alvéolaire inférieur, le plancher de la bouche ou la peau du visage, c'est-à-dire, le menton ou le nez Cavité buccale : tumeur n'envahissant que les structures adjacentes (par exemple à travers l'os cortical [mandibule ou maxillaire], les muscles profonds [extrinsèques] de la langue [génio-glosse, hyoglosse, palatoglosse et styloglosse], un sinus maxillaire, la peau du visage)	Tumeur locale modérément avancée La tumeur envahit le larynx, les muscles extrinsèques de la langue, le ptérygoïdien médian, le palais dur ou la mandibule (Remarque : l'extension muqueuse à la surface linguale de l'épiglotte à partir de tumeurs primitives de la base de la langue et de la vallécule ne constitue pas une invasion du larynx)	Tumeur locale modérément avancée La tumeur envahit le cartilage thyroïde/cricoïde, l'os hyoïde, la glande thyroïde ou le tissu mou du compartiment central (Remarque : le tissu mou du compartiment central comprend les muscles de la sangle préaryngée et la graisse sous-cutanée)
T4b	Tumeur locale très avancée Envahit l'espace prévertébral, enveloppe l'artère carotide ou envahit des structures médiastinales	Tumeur locale très avancée Envahit l'espace masticateur, les plaques ptérygoïdes ou la base du crâne et/ou enveloppe l'artère carotide interne	Tumeur locale très avancée Envahit le muscle ptérygoïdien latéral, les plaques ptérygoïdes, le nasopharynx latéral ou la base du crâne ou enveloppe l'artère carotide	Tumeur locale très avancée Envahit le fascia prévertébral, enveloppe la carotide, ou infiltré des structures médiastinales

Tableau 15-1 Suite

Ganglion	Définition		
NX	Ganglions lymphatiques régionaux non palpables		
N0	Aucune métastase ganglionnaire régionale		
N1*	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral, 3 cm au plus dans sa plus grande dimension		
N2*	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral, plus de 3 cm, mais pas plus de 6 cm dans sa plus grande dimension; ou dans plusieurs ganglions homolatéraux, aucun de plus de 6 cm dans sa plus grande dimension; ou dans les ganglions lymphatiques bilatéraux ou controlatéraux, aucun de plus de 6 cm dans sa plus grande dimension		
N2a*	Métastase dans un seul ganglion homolatéral, plus de 3 cm, mais pas plus de 6 cm dans sa plus grande dimension		
N2b*	Métastase dans de multiples ganglions lymphatiques homolatéraux, aucun de plus de 6 cm dans sa plus grande dimension		
N2c*	Métastase dans les ganglions lymphatiques bilatéraux ou controlatéraux, aucun de plus de 6 cm dans sa plus grande dimension		
N3*	Métastase dans les ganglions de plus de 6 cm dans sa plus grande dimension		
Métastase	Définition		
M0	Pas de métastase à distance		
M1	Présence de métastase à distance		
Stade	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
IVb	N'importe quel T	N3	M0
	T4b	N'importe quel N	M0
IVc	N'importe quel T	N'importe quel N	M1

\* La distribution et l'impact pronostique de la propagation d'un cancer du nasopharynx à un ganglion lymphatique régional sont différents des autres cancers des muqueuses de la tête et du cou, ce qui justifie l'utilisation d'un système de classification N différent  
Source : AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York : Springer-Verlag; 2010.

Lorsque le cancer est fortement suspecté et avant l'intervention chirurgicale définitive, une tomographie par émission de positons (TDM) de la base du crâne jusqu'aux clavicules, de préférence avec la technique spiralée, et une radiographie thoracique sont nécessaires. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) fournit des informations supplémentaires sur l'état des tissus mous, en particulier de la base de la langue et des espaces parapharyngés, ou sur les tumeurs sinusales. L'IRM permet de distinguer une masse de tissu mou de sécrétions retenues, alors que la TDM convient mieux pour la recherche d'une propagation dans les ganglions cervicaux ou d'une éventuelle invasion osseuse. La tomographie par émission de positons (TEP) constitue un complément à la TDM et peut révéler une maladie occulte. La TEP est indiquée quand un cancer est suspecté et lorsque le patient est atteint d'une « tumeur primitive inconnue » ; elle doit précéder la biopsie, afin de guider la manœuvre et de réduire le risque d'erreur diagnostique et de mesures thérapeutiques prématurées (fig. 15-2).

Lorsqu'une biopsie indique la présence d'un cancer ou lorsque celui-ci est fortement suspecté, une endoscopie sous anesthésie s'impose en vue de la stadification de la tumeur primitive avant que le traitement définitif ne soit entrepris. Cette exploration, qui fournit des informations sur l'étendue de la maladie, sur la pertinence du traitement définitif prévu et sur la présence éventuelle d'un second cancer primitif, est une exigence absolue avant que le traitement définitif ne soit discuté avec le patient. L'endoscopie et la palpation sous anesthésie peuvent repérer une propagation locale inattendue ou un second cancer primitif synchrone (chez environ 5 % des patients atteints d'un cancer lié à l'environnement).

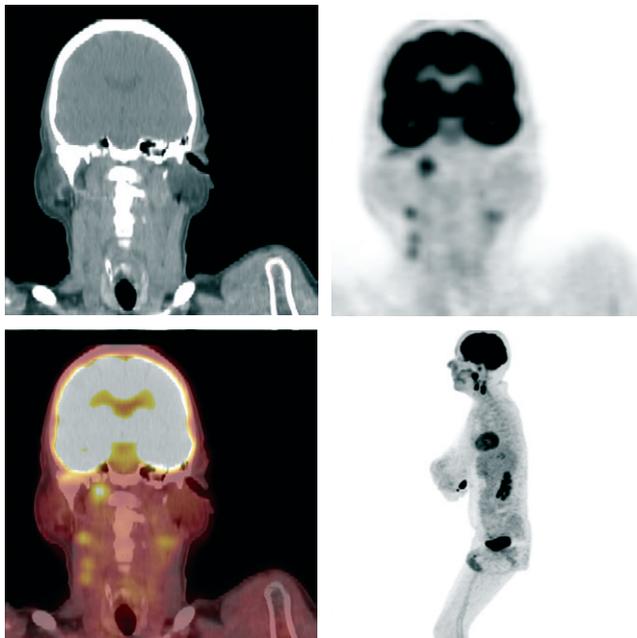


Fig. 15-2. Images fusionnées obtenues par tomographie par émission de positons et tomographie par ordinateur. Elles montrent un cancer primitif de la base de la langue positif pour le virus du papillome humain et une adénopathie cervicale.

Approche du patient avec un site primitif inconnu

Souvent, les patients consultent leur médecin traitant pour un ganglion lymphatique, une masse kystique ou une collection de ganglions dans la partie supérieure du cou (fig. 15-3). Une de ces anomalies chez un adulte doit être considérée jusqu'à preuve du contraire comme un cancer. À moins qu'un symptôme ou un signe évident ne conduise le clinicien à l'identification d'un cancer primitif de la tête ou du cou, ces patients sont considérés comme étant atteints de tumeur primitive d'origine indéterminée. Des masses dans les zones supraclaviculaires représentent des tumeurs primitives situées sous les clavicules, et celles localisées dans la partie médiane du cou et dans les régions cervicales sont presque toujours de la tête et du cou. L'identification d'un site primitif est essentielle pour le choix du traitement, la réduction de la morbidité et l'évaluation du pronostic.

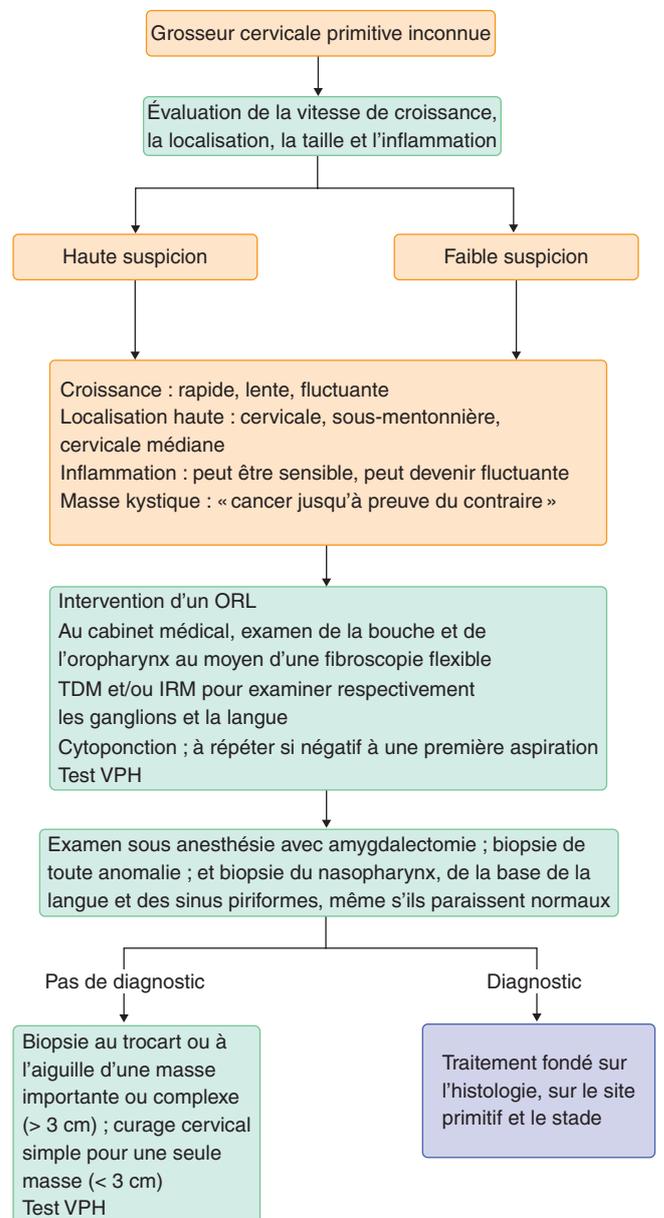


Fig. 15-3. Prise en charge d'une masse cervicale primitive inconnue. IRM = imagerie par résonance magnétique ; ORL = otorhinolaryngologiste ; TDM = tomographie par ordinateur ; VPH = virus du papillome humain.

Les sites primitifs les plus courants pour des grosseurs indolores sont l'oropharynx (base de la langue et amygdales) et les sinus piriformes. Les cancers de l'oropharynx sont souvent dus au VPH et un test positif de la PCR (*polymerase chain reaction*) pour le VPH-16 dans une biopsie à l'aiguille fine suggère fortement une origine oropharyngée. Des cancers des glandes salivaires, des lymphomes, des mélanomes et des cancers de la peau peuvent également se manifester de cette manière. Une maladie ganglionnaire bilatérale ou une atteinte ganglionnaire avec des symptômes systémiques peut suggérer un lymphome. En comparaison, la douleur, la chaleur et l'érythème suggèrent plutôt une étiologie infectieuse. Des ganglions intraparotidiens sont très probablement des métastases de cancers cutanés. L'examen physique devrait inclure une recherche minutieuse d'un cancer cutané primitif. L'imagerie par TDM, PET et IRM devrait faire partie de l'évaluation initiale. Une aspiration à l'aiguille fine est indiquée et doit être répétée si la première s'avère négative. Si la grosseur est peu accessible, une biopsie guidée par TDM peut être nécessaire. Si des cellules pavimenteuses sont identifiées, la tumeur est très probablement un carcinome épidermoïde de la tête et du cou. Ensuite, une endoscopie sous anesthésie doit être effectuée avec une amygdalectomie bilatérale et des biopsies dirigées de toutes les anomalies, des zones de fermeté, de la base de la langue, du nasopharynx et du sinus piriforme ipsilatéral, même si ces structures semblent normales. Une biopsie de ganglion lymphatique au trocart ou par excision (ganglion unique < 3 cm) doit être effectuée si la pathologie est équivoque et si le site primitif reste inconnu. Si un site primitif n'est pas identifié et que le patient est à un stade N1 ou N2a/b débutant, un curage cervical peut être pratiqué. Certains cancers primitifs inconnus avec une histologie squameuse ne sont jamais identifiés. À l'heure actuelle, le VPH-16 et l'EBV sont les seuls marqueurs moléculaires permettant la distinction d'un cancer de la tête et du cou d'un cancer épidermoïde de la peau ou d'une glande salivaire. Un test EBV positif est signe de cancer du nasopharynx, alors qu'un test VPH-16 positif est signe de cancer primitif de l'oropharynx.

Contrairement aux carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, les cancers des glandes salivaires sont hétérogènes quant à leur évolution naturelle et leur traitement. Les trois types histologiques les plus courants sont : le carcinome adénoïde kystique, le cancer mucoépidermoïde et l'adénocarcinome. D'autres types histologiques comprennent le cancer agressif des canaux salivaires et les cancers épidermoïdes, alors que des variétés histologiques moins agressives comprennent l'adénocarcinome ex-adénome pléomorphe et le carcinome des cellules acineuses. Puisque le carcinome adénoïde kystique se déplace le long des nerfs et peut se propager par voie hémato-gène, un examen minutieux des nerfs crâniens et du thorax par TDM est indiqué avant qu'une intervention chirurgicale importante ne soit entreprise. Il faut également rechercher d'éventuelles métastases osseuses et hépatiques. Un curage ganglionnaire formel n'est pas indiqué. Les carcinomes adénoïdes kystiques du sinus ethmoïdal ou sphénoïdal sont agressifs localement et régionalement ; leur traitement requiert une chirurgie et des techniques de radiothérapie spécialisées. Le comportement d'un carcinome mucoépidermoïde est déterminé par l'histo-

logie. Les lésions de bas grade ou intermédiaire métastasent rarement. Des tumeurs isolées de haut grade se propagent dans les ganglions lymphatiques locaux et par voie hémato-gène, et le risque de métastases pulmonaires est élevé. La prise en charge des lésions de haut grade devrait être similaire à celle du carcinome adénoïde kystique. Le traitement local doit viser un contrôle local et régional avec curage ganglionnaire. La radiothérapie est indiquée lorsque les marges microscopiques sont faibles ainsi qu'en cas d'invasion ganglionnaire. L'adénocarcinome, les cancers des canaux salivaires et le carcinome épidermoïde ont également un mauvais pronostic ; ces cancers ont un comportement agressif local et à distance. Ces tumeurs doivent être évaluées de la même façon que les carcinomes mucoépidermoïdes agressifs. Le carcinome des cellules acineuses et l'adénocarcinome ex-adénome pléomorphe sont relativement rares. Si leur résection n'est pas complète, ils ont une propension à une récurrence locale et régionale. Les métastases sont rares et leur croissance est plutôt lente.

#### Autres tumeurs de la tête et du cou

Les lymphomes de la tête et du cou se manifestent fréquemment comme une atteinte des ganglions cervicaux ou une tumeur impliquant les tissus lymphoïdes de l'anneau de Waldeyer (chapitres 10 et 11). Un cancer primitif de la tête et du cou peut se développer plus tard chez les patients atteints de lymphome comme conséquence des expositions au tabac, à la radiothérapie ou à l'immunodépression. L'amygdale est un site privilégié pour les lymphomes indifférenciés et à cellules du manteau. Les lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (*mucosa-associated lymphoid tissue* [MALT]) peuvent affecter les glandes salivaires.

En cas de masse cervicale isolée, une évaluation systématique (voir [fig. 15-3](#)) doit être entreprise, même chez les jeunes adultes sans antécédents de tabagisme. Des lymphomes à lymphocytes T et à cellules tueuses naturelles (cellules NK [*natural killer cells*]) peuvent se développer dans le nez et les sinus ; appelés également *granulomes létaux de la ligne médiane*, ils représentent une famille unique de lymphomes de la tête et du cou. Ces lymphomes sont liés à une infection EBV. Un plasmocytome extramédullaire solitaire peut également se développer dans le nasopharynx ou dans les sinus paranasaux (chapitre 12).

Les sarcomes de la tête et du cou sont ostéogéniques (chapitres 27 et 28) ou proviennent des gaines nerveuses. Les paragangliomes, qui sont des tumeurs malignes rares des cellules principales des paraganglions, peuvent être étendus, multicentriques et vasculaires. Les rhabdomyosarcomes, qui ont une prédilection pour l'orbite et les sinus, se développent chez les personnes jeunes ; leur pronostic tend à être meilleur pour les tumeurs de la tête et du cou que pour d'autres sites. Les neuroblastomes olfactifs ou les esthésioneuroblastomes envahissent la cavité nasale et la base du crâne.

De nombreuses tumeurs cutanées, dont le mélanome et le carcinome épidermoïde, peuvent s'accompagner d'adénopathies cervicales ou de la région parotidienne (chapitre 29). Une tumeur d'un appendice cutané inhabituel, le cancer à cellules de Merkel, peut être confondue avec d'autres tumeurs épithéliales neuroendocrines.

## Prévention et traitement

La sélection d'un plan de traitement pour un patient donné est fondée sur trois facteurs : le site principal et le stade de la tumeur ; les comorbidités et les préférences du patient ; et la biologie de la tumeur (tableau 15-2). Des tumeurs précoces à un stade T1N0 et T2N0 sont définies par leur taille, et leur pronostic dépend de leur localisation. Par exemple, un *cancer du larynx* précoce impliquant les cordes vocales vraies ont un excellent pronostic et peuvent être traitées par exérèse locale. Une chirurgie conservatrice du larynx préservant la voix est efficace chez des patients sélectionnés. La radiothérapie est également efficace pour un cancer précoce. En cas de risque de propagation aux ganglions lymphatiques, la radiothérapie est obligatoire après l'opération, et l'efficacité prioritaire de l'intervention chirurgicale s'en trouve ainsi diminuée. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) permet une irradiation plus adaptée à la tumeur et aux zones à risque tout en épargnant les structures essentielles comme la moelle épinière et d'autres moins vitales mais importantes comme les glandes salivaires. La RCMI constitue maintenant la référence pour les patients atteints de cancer de la tête et du cou.

Les tumeurs de la partie buccale de la langue, des sinus piriformes et celles de l'oropharynx liées à l'environnement ont un pronostic plus défavorable ; de plus, en raison de leur propagation sous-muqueuse ou de l'extension lymphatique, une stadification précise est difficile. Les cancers aux stades I et II sont guéris par la chirurgie locale et régionale ou par la radiothérapie chez 70 à 90 % des cas. La chirurgie peut être préférée pour les tumeurs de la cavité buccale et antérieures. Après l'intervention chirurgicale, le taux de survie à 5 ans des patients avec une marge positive (présence de tissu cancéreux au contact des limites de la pièce résequée [NdT]), deux ou plusieurs ganglions lymphatiques infiltrés ou une propagation

extracapsulaire est inférieur à 30 %. Une invasion péineurale et une invasion lymphovasculaire annoncent également un mauvais pronostic. Une chimioradiothérapie postopératoire à base de cisplatine améliore le contrôle local et régional ainsi que la survie et devrait être administrée aux patients dont le pronostic est réservé et si leur état général le permet<sup>1</sup>. Actuellement, mis à part les tests de détection du VPH et de la protéine p16, aucune donnée moléculaire ou immunohistochimique n'enrichit les informations obtenues par l'anatomopathologie, la stadification et l'état général du patient.

Lorsque la préservation d'organe et de fonction pose problème pour des cancers au stade III ou IV ou lorsque la radiothérapie est nécessaire indépendamment du résultat chirurgical, un premier traitement combinant la chimio- et la radiothérapie simultanément ou de manière séquentielle doit être envisagé<sup>2,3</sup>. Le traitement curatif d'une tumeur à un stade intermédiaire (stade III, T1-3N1, T3N0) et localement avancée (stade IV, T1-3N2-3, T4) reste controversé. Les taux de survie à long terme (3 ans) chez les patients au stade III sont généralement compris entre 50 et 75 %, alors que seulement 15 à 50 % des patients au stade IV survivent 3 ans. Les tumeurs à un stade intermédiaire peuvent généralement être résequées, mais la préservation d'organe peut être un facteur important à prendre en compte. Dans beaucoup de ces cas, une combinaison thérapeutique (résection, radiation et chimiothérapie) est le traitement de référence.

Chez les patients atteints de tumeurs des zones antérieures, le traitement chirurgical initial peut être avantageux. La cavité buccale est facile à explorer et se prête relativement bien à une intervention et une reconstruction chirurgicales ; en l'absence de facteurs pronostiques défavorables, la radiothérapie postopératoire ou la chimioradiothérapie peut être modérée. Pour les tumeurs intermédiaires et avancées, la radiothérapie ou

Tableau 15-2 Prise en charge d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou

Stade	TNM	Survie spécifique*	Traitement	Conditions spéciales
I	T1N0	85–95 %	Chirurgie ou radiothérapie	Tenir compte de la fonction des organes et de la toxicité à long terme
II	T2N0	75–90 %	Chirurgie, radiothérapie ou chimioradiothérapie	Tenir compte de la fonction des organes et de la toxicité à long terme Traitement combiné pour une tumeur volumineuse Chimioradiothérapie postopératoire si la stadification indique un pronostic défavorable
III	T3N0	50–75 %	Traitement combiné	Chimioradiothérapie initiale ou thérapie d'induction TPF ou thérapie séquentielle pour la protection de la fonction des organes
	T1-3N1			Chimioradiothérapie postopératoire Traitement plus agressif (thérapie séquentielle) pour une tumeur volumineuse ou une tumeur hypopharyngée
IV	T1-3N2-3	20–60 %	Traitement combiné	Traitement combiné
	T4N0-3			Chirurgie limitée
	Toute M1			Chimioradiothérapie postopératoire Traitement palliatif pour M1 (thérapie curative pour des métastases pulmonaires isolées)

TPF : docétaxel, cisplatine, 5-fluorouracile.

\* Pourcentage de personnes qui n'ont pas succombé au cancer dans une période définie. Les patients décédés de causes autres que le cancer en question ne comptent pas. (NdT)

la chimioradiothérapie est un complément nécessaire pour prévenir une récurrence. Par exemple, une lésion T3 ou N1 de la langue oropharyngée ou de l'hypopharynx est presque toujours plus étendue que la clinique ne le laisse supposer et peut mieux répondre à un traitement systémique et régional non chirurgical. En outre, en cas de tumeur à croissance rapide, une chimioradiothérapie concomitante est préférable. Les patients atteints d'un cancer au stade N2 ou N3 (stade IV) devraient être considérés comme pratiquement inopérables en raison du haut risque de récurrence régionale et de métastases à distance. Pour certaines localisations comme le nasopharynx et le pharynx postérieur, il faut également envisager une radiothérapie curative, une thérapie séquentielle ou une chimioradiothérapie. Des essais randomisés ont montré que la *radiothérapie* assurait un meilleur contrôle local et une plus longue survie sans maladie si elle était administrée sous forme de traitement fractionné, au rythme de deux fois par jour plutôt que sous forme de thérapie quotidienne. Toutefois, le bénéfice absolu de la radiothérapie hyperfractionnée à 5 ans n'est que de 3 à 4 %, et il est difficile de savoir si le schéma de deux fois par jour est avantageux quand la chimiothérapie est associée<sup>4</sup>.

La *chimiothérapie d'induction* est celle qui est appliquée avant un traitement locorégional curatif. Une thérapie séquentielle ajoute la chimioradiothérapie (voir plus loin) à la chimiothérapie d'induction. Une chimiothérapie d'induction efficace et de référence est la combinaison TPF, qui comprend le docétaxel (75 mg/m<sup>2</sup>), le cisplatine (75 à 100 mg/m<sup>2</sup> en bolus intraveineux) et le 5-fluorouracile (750 à 1000 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 4 à 5 jours en perfusion intraveineuse); la cure est répétée toutes les 3 ou 4 semaines. Pour les patients porteurs d'une tumeur avancée de l'oropharynx, du larynx et de l'hypopharynx, une chimiothérapie séquentielle avec chimioradiothérapie concomitante comprenant le carboplatine et la radiothérapie une fois par jour améliore la survie et préserve la fonction par rapport à l'irradiation, à la chirurgie ou à la chimiothérapie au cisplatine et 5-fluorouracile (PF)<sup>5,6</sup>.

La *chimioradiothérapie* combine chimiothérapie et radiothérapie, ce qui a conduit à des améliorations significatives de la survie globale chez les patients atteints d'un cancer avancé par rapport à la radiothérapie seule. Par exemple, les patients atteints d'une tumeur non résecable ayant reçu le cisplatine (100 mg/m<sup>2</sup> en bolus intraveineux) toutes les 3 semaines pendant la radiothérapie ont une survie significativement meilleure que ceux traités par radiothérapie seule<sup>7</sup>. Dans un essai sur des patients atteints de carcinome oropharyngé, ceux traités avec le carboplatine et le 5-fluorouracile avec radiothérapie simultanée ont eu une survie significativement meilleure que ceux traités par radiothérapie seule<sup>8</sup>. Chez les patients atteints d'un cancer localement avancé de la tête et du cou, une combinaison cétuximab et radiothérapie s'est avérée également plus efficace que la radiothérapie seule en termes de survie<sup>9</sup>.

Les patients atteints d'un cancer inopérable ou localement avancé (ou les deux) doivent recevoir une chimiothérapie dans le cadre d'un traitement concomitant. Thérapie séquentielle, chimiothérapie d'induction ou chimioradiothérapie, chacune prolonge la survie comparativement à la chirurgie ou la radiothérapie, ou aux deux, et permet de mieux préserver les organes. La préservation d'organe devrait être proposée aux patients qui peuvent tolérer le traitement et participer à la réhabilitation après traitement.

Le traitement des *cancers des sinus de la face* est un cas particulier. Comme ceux-ci métastasent rarement, le traitement doit se concentrer sur l'exérèse chirurgicale avec radiothérapie postopératoire pour les tumeurs résecables aux stades III et IV, et sur la chimioradiothérapie pour le contrôle local et régional d'une tumeur non opérable. Pour les tumeurs situées dans et autour de la base du crâne et du cerveau, une irradiation par faisceau de protons peut être plus adéquate.

### Suivi

Les patients doivent être suivis tout au long de leur vie. Une radiographie du thorax doit être effectuée au moins une fois par an, et des examens pour la détection de seconds cancers primitifs et de récurrences doivent être répétés tous les mois ou tous les 2 mois durant la première année, puis moins souvent au fil du temps. L'échec du traitement après 3 ans est rare, mais des seconds cancers primitifs peuvent continuer à être identifiés dans les formes liées à l'environnement. Il importe de conseiller aux patients d'éviter le tabac et toute exposition à l'alcool.

Pendant le traitement et immédiatement après, des analgésiques, des anesthésiques locaux, des mucolytiques et des bains de bouche avec une solution saline sont bénéfiques. Les patients doivent éviter les préparations contenant de l'alcool ou un produit irritant. Des analgésiques morphiniques à action prolongée tels que le fentanyl par voie orale ou le timbre transdermique peuvent être nécessaires. Pour le maintien pondéral, l'amélioration de la cicatrisation et le contrôle de l'alimentation au cours de la radiothérapie, le patient peut être nourri par une gastrostomie établie par endoscopie percutanée. La dépression étant un problème majeur, un soutien psychiatrique et des antidépresseurs peuvent être très utiles. Pour se normaliser, la fonction salivaire peut prendre plus de 4 ans après la radiothérapie, mais une amélioration nette survient dès les deux premières années. La pilocarpine et la céviméline (Evoxac®) sont des stimulants efficaces de la sécrétion salivaire chez environ 20 % des patients.

Pour les patients traités par une application agressive de chimioradiothérapie ou de radiothérapie seule, une séquelle à long terme est notamment la nécessité d'une alimentation par stomie. Une attention particulière devrait être accordée à la préservation de la fonction de déglutition par des exercices d'orthophonie et de déglutition; une dilatation peut être indiquée chez des patients sélectionnés. L'hypothyroïdie survient chez près de 50 % des patients, au plus tôt 3 mois après le traitement. Les patients doivent être surveillés par la détermination, à intervalles réguliers, des taux sériques de thyroïdostimuline, et ensuite être traités de manière appropriée. Les altérations dentaires constituent une complication fréquente. Les patients doivent être invités à consulter leur dentiste régulièrement pour des détartrages et à suivre un traitement quotidien à base de fluor pour renforcer la solidité des dents. Après une radiothérapie, les patients risquent, tout au long de leur vie, des complications importantes dues à des manipulations dentaires. Une nécrose osseuse est douloureuse, peut être confondue avec une tumeur récurrente et nécessite une antibiothérapie vigoureuse, un débridement et peut-être un traitement à l'oxygène hyperbare pour favoriser la guérison.

Dans la prise en charge de patients atteints d'une récurrence de tumeur, d'un second cancer primitif ou métastatique, on doit tenir

compte de la curabilité potentielle. Si les patients ont une récurrence ou un second cancer primitif, les options thérapeutiques curatives dépendent de l'état actuel du patient, du traitement antérieur et du temps écoulé depuis le traitement initial. Les patients qui ont déjà été traités par chirurgie, mais non par radiothérapie peuvent subir une résection, une radiothérapie et une chimiothérapie dans le cadre d'un plan de traitement curatif. Le patient atteint d'une récurrence résécable dans un champ irradié subira, selon le cas, une intervention chirurgicale. Il importe que la résection porte sur l'ensemble de la tumeur. Sur le plan des symptômes, la douleur persistante est peut-être l'indicateur le plus évident de récurrence, et l'on doit envisager des biopsies répétées lorsqu'une lésion suspecte est observée. La chirurgie peut guérir jusqu'à 30 % des patients atteints d'une tumeur récidivante de la cavité buccale, du larynx ou de l'hypopharynx. La répétition d'une cure de radiothérapie est également acceptable chez des patients sélectionnés.

Les patients incurables doivent recevoir un traitement palliatif susceptible d'améliorer la qualité de vie et la survie (par exemple une trachéotomie pour le contrôle des voies aériennes, une laryngectomie pour supprimer la douleur et faciliter l'aspiration, une sonde de gastrostomie établie par endoscopie percutanée pour l'alimentation). Ces manœuvres peuvent améliorer le confort et les soins chez certains patients.

Une chimiothérapie palliative peut offrir un avantage significatif à certains patients. Les taux de réponse avec des monothérapies sont généralement médiocres, alors que les associations procurent des taux de réponse plus élevés (30 à 50 %). La combinaison

de platine (cisplatine ou carboplatine) et de 5-fluorouracile avec le cétuximab, un anticorps anti-récepteur de l'EGF, améliore significativement la survie, les taux de réponse et la survie sans progression par rapport à la même chimiothérapie sans cétuximab.

### Tumeurs des glandes salivaires

Contrairement aux carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, les cancers des glandes salivaires sont hétérogènes dans leur évolution naturelle et leur thérapie, mais les piliers du traitement de ces tumeurs sont la chirurgie et la radiothérapie. Les premiers symptômes de récurrence locale et régionale sont le dysfonctionnement des nerfs crâniens et une douleur progressive. La TEP peut être utile pour distinguer une récurrence d'une neuropathie pouvant résulter de la radiothérapie.

On ne dispose pas d'agent ou de combinaison hautement active pour le traitement des métastases des tumeurs des glandes salivaires. Le traitement local peut être la résection chirurgicale de métastases isolées, l'ablation par radiofréquence et la radiothérapie. Les taux de réponses sont généralement de l'ordre de 20 à 35 %, mais celles-ci sont parfois de longue durée.

### Directions futures

Des anticorps dirigés contre le récepteur de l'EGF et d'autres cibles moléculaires peuvent améliorer le contrôle local et régional ainsi que la survie lorsqu'ils sont administrés avec la radiothérapie. Les vaccins contre l'EBV et le VPH peuvent prévenir les cancers dans les populations à risque.

## ● Pronostic

Le pronostic des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (voir [tableau 15-2](#)) est directement lié à la présence du VPH, au stade et à l'état général du patient. Le risque de récurrence diminue considérablement 2 ans après un traitement curatif, mais il faut 3 ans pour que la survie et une guérison possible puissent être définies. Le statut VPH et les stades N (nodal) sont les indicateurs pronostiques les plus informatifs quant à une récurrence potentielle, les stades T (tumeur) et les antécédents de tabagisme arrivant en deuxième position. Au stade I (T1N0), les patients ont une probabilité de 90 % de contrôle de la tumeur, alors que celui-ci dépasse 70 à 85 % chez les patients au stade II (T2N0). Le contrôle de la tumeur chez les patients au stade III (T1-2N1, T3N0-1) est fonction du site et du statut VPH; il varie de 35 à 85 %. Les patients porteurs d'une tumeur liée à l'environnement et aux stades IVa et IVb (T1-3, N2-3 ou T4NX) ont un taux de survie à 5 ans de 20 à 50 % selon la tumeur contre 60 à 90 % pour les cancers oropharyngés liés au VPH. Des signes pronostiques défavorables chez des patients à un stade avancé (IVb) sont liés à une extension ganglionnaire N3 ainsi qu'à une invasion des structures de base (infiltration de l'artère carotide, de la base du crâne, des muscles ptérygoïdiens). Les patients porteurs d'une métastase (M1) sont classés comme étant au stade IVc. Certains n'ayant qu'une seule métastase pulmonaire peuvent être guéris, que celle-ci provienne d'un second cancer primitif ou d'une récurrence isolée. Les patients atteints de maladie récidivante sans option curative ont une survie médiane de 6 à 9 mois. La mort survient à la suite d'une dégradation de

fonctions locales essentielles, la circulation sanguine, la respiration ou la déglutition.

Des métastases à distance surviennent chez environ 15 à 20 % des patients, mais ce taux augmente, car un meilleur contrôle local et régional prolonge la survie des patients ayant un cancer localement avancé. Le risque le plus grand de métastases à distance est constaté en cas de tumeurs de l'oropharynx, des amygdales et des sinus piriformes. Chez environ 5 % des patients, une tumeur pulmonaire synchrone ou une métastase se développe. Une guérison est obtenue dans 20 % des cas de métastase pulmonaire unique détectée à l'examen initial ou lors du suivi,

Les cancers des glandes salivaires varient dans leur comportement, en fonction de leur histologie. L'adénocarcinome, le cancer des canaux salivaires, le cancer épidermoïde salivaire et le cancer mucoépidermoïde de haut grade se propagent par voie lymphatique, mais aussi rapidement par voie hématogène. Les infiltrations ganglionnaires sont des signaux de risque élevé de métastases à distance. Le carcinome adénoïde kystique envahit rarement des ganglions lymphatiques, mais s'étend le long des nerfs. Des récurrences régionales le long des nerfs crâniens sont fréquentes et se caractérisent par des lésions segmentaires avec des intervalles de structure saine (*skip lesions*). Le carcinome adénoïde kystique se complique également du développement tardif de métastases pulmonaires, mais ces patients peuvent survivre durant plus de 20 ans. Le cancer mucoépidermoïde de bas grade et le carcinome à cellules acineuses ont peu tendance à se propager à distance; ils se caractérisent par des récurrences locales si l'exérèse n'a pas été complète.

## Références

- Bernier J, Dommegge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; **350** : 1945–52.
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced larynx cancer. *N Engl J Med* 2003; **349** : 2091–8.
- Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101** : 498–506.
- Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **12** : CD002026.
- Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; **357** : 1695–704.
- Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck : long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011; **12** : 153–9.
- Adelstein D, Li Y, Adams G, et al. An Intergroup Phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; **21** : 92–8.
- Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radio-chemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; **22** : 69–76.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; **354** : 567–78.

## Lectures suggérées

- Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; **363** : 24–5. *Les patients porteurs d'une tumeur positive pour le VPH avaient une survie à 3 ans significativement meilleure (82 % versus 57 %).*
- Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011; **11** : 9–22. *Revue de l'hétérogénéité des tumeurs et de leur pathogénie moléculaire.*
- Tham IW, Lu JJ. Controversies and challenges in the current management of nasopharyngeal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; **10** : 1439–50. *Revue.*

# Cancer du poumon et autres néoplasmes pulmonaires

David S. Ettinger

(Chapitre 197, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## Cancer bronchique

### ● Définition

Le cancer du poumon (par exemple le carcinome bronchique) provient de l'épithélium respiratoire. Le cancer du poumon est divisé en deux grands groupes histologiques : le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et le cancer bronchique à petites cellules (CBPC). Les CBNPC représentent environ 85 % des cancers du poumon. D'autres néoplasmes pulmonaires moins courants comprennent le carcinome adénoquameux, les tumeurs carcinoïdes, les tumeurs des glandes bronchiques, les tumeurs des tissus mous (par exemple les sarcomes), les blastomes pulmonaires et les lymphomes.

### ● Épidémiologie

Dans le monde, le cancer du poumon représente environ 13 % des cancers. Plus de 1,1 million de cas de cancer du poumon sont diagnostiqués chaque année, et plus de 1 million de décès sont causés par la maladie. Aux États-Unis, 28 % de tous les décès annuels par cancer (30 % chez les hommes, 26 % chez les femmes) sont dus au cancer du poumon ; le cancer du poumon est la principale cause de décès par cancer chez les hommes et les femmes.

L'incidence et la mortalité du cancer du poumon chez les hommes et les femmes reflètent leurs habitudes de tabagisme. Les décès par cancer du poumon chez les hommes

ont commencé à augmenter dans les années 1950 et, chez les femmes, 10 à 15 ans plus tard. Le taux de mortalité par cancer du poumon chez les hommes a diminué de 37 % entre 1990 et 2005, mais chez les femmes, le taux de décès par cancer du cancer du poumon entre 1991 et 2005 a augmenté d'environ 8 %. Au niveau mondial, l'augmentation des taux de cancer du poumon devrait continuer dans les pays les moins développés en raison de la consommation endémique croissante de tabac.

Selon le programme américain Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), 1 homme ou 1 femme sur 14 court le risque de développer un cancer du poumon au cours de sa vie. Les taux d'incidence et de mortalité varient selon la race/l'origine ethnique (tableau 16-1), les hommes afro-américains ayant une incidence plus élevée et un taux de mortalité plus élevé que les autres races/ethnies. Entre 2002 et 2006, les incidences du cancer du poumon chez les hommes et les femmes aux États-Unis étaient respectivement de 77,7 et 52,5 pour 100 000 habitants. L'âge médian au moment du diagnostic dans les deux sexes est de 71 ans.

Malheureusement, le tabagisme chez les lycéens a augmenté jusqu'au milieu des années 1990, mais maintenant il diminue lentement. Malgré cette baisse, 38 % des élèves les plus âgés des écoles secondaires sont fumeurs. Commencer à fumer à un âge précoce peut expliquer en partie l'apparition du cancer du poumon chez des patients jeunes.

Tableau 16-1 Incidence et mortalité du cancer pulmonaire par race/ethnicité et genre

	Incidence			Mortalité		
	Blancs	Afro-Américains	Hispaniques	Blancs	Afro-Américains	Hispaniques
Hommes	77,6	104,3	43,2	69,9	90,1	33,9
Femmes	54,8	54,7	24,7	41,9	40,0	14,4

Incidence et mortalité pour 100 000 individus, de 2002 à 2006, d'après le programme américain Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER).

## Facteurs de risque

### Tabac

On estime que le tabagisme est responsable d'environ 85 à 90 % des cas de cancer du poumon, dont 90 % chez les hommes et 80 % chez les femmes. Plus de 40 agents cancérigènes ont été identifiés dans la fumée de cigarette. Le risque de développement de cancer du poumon est en corrélation avec le nombre de cigarettes fumées par jour, la durée et l'âge de début du tabagisme, le degré d'inhalation, la teneur en goudron et en nicotine des cigarettes et l'utilisation de cigarettes sans filtre. Si un non-fumeur à vie a un rapport de risque relatif de 1 de développer un cancer du poumon, les fumeurs de cigarettes de moins de 1 paquet/jour, de 1 à 2 paquets/jour et de plus de 2 paquets/jour ont respectivement des rapports de risque de 15, 17, 42 et 64. Le rapport de risque chez les ex-fumeurs dépend de la durée de l'abstinence du tabagisme ; atteindre un rapport de risque de 1,5 à 2,0 nécessite une abstinence d'environ 30 ans.

La pipe et le cigare sont aussi des facteurs de risque de cancer du poumon, mais le risque est considéré comme inférieur à celui associé à la cigarette, peut-être parce que les produits du tabac ont tendance à être inhalés moins profondément que la fumée de cigarette. Fumer de la marijuana ou de la cocaïne augmente probablement le risque de cancer du poumon, mais la cancérogénicité de ces deux drogues est moins bien étudiée que celle de la cigarette.

**Tabagisme passif.** L'exposition à la fumée de tabac dans l'environnement par les non-fumeurs, en particulier dans les lieux de travail, augmente le risque de développement de cancer du poumon. Les niveaux d'exposition de la fumée de tabac dans l'environnement dépendent de la taille de l'espace clos et de l'intensité du tabagisme.

### Autre exposition

L'International Agency for Research on Cancer a classé les agents suivants dans le groupe 1 des cancérigènes prédisposant au cancer du poumon : le radon, l'amiante, l'arsenic, le béryllium, le bis(chlorométhyle), le cadmium, le chrome, le nickel, le chlorure de vinyle et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Les cancérigènes probables du groupe 2A comprennent l'acrylonitrile, le formaldéhyde et les gaz d'échappement des moteurs diesel. Les cancérigènes potentiels du groupe 2B comprennent l'acétaldéhyde, la silice et les fumées de soudage. On estime que 9 % des cancers du poumon chez les hommes et 2 % chez les femmes sont causés par une exposition professionnelle.

Le radon, un produit gazeux de désintégration de l'uranium-238 et du radium-226, endommage le tissu pulmonaire en émettant des particules alpha. L'exploitation minière souterraine d'uranium expose les mineurs au radon et à ses produits de désintégration, ce qui augmente leur risque de cancer du poumon. Le radon peut s'infiltrer dans les foyers, en particulier dans les sous-sols, car il est présent dans la roche du sol et des eaux souterraines et pénètre dans la maison par des défauts dans les tuyaux ou la fondation. Le niveau de radon à l'intérieur dépend de la concentration dans le sol et du degré de ventilation. Les données sont contradictoires sur le risque de cancer du poumon lié à l'exposition au radon domestique, mais le consensus est que le risque est accru.

Le personnel exposé aux fibres d'amiante travaille notamment dans les ateliers de réparation des voitures, les chantiers navals, les mines et les usines de textile et de ciment ainsi que

dans la construction et l'isolation. Les travailleurs atteints d'asbestose, et non ceux qui ont été simplement exposés à l'asbeste, ont un risque accru de cancer du poumon. Les fumeurs de cigarettes exposés à l'asbeste ont un risque de cancer du poumon multiplié par 50 en comparaison aux non-fumeurs non exposés. La période de latence pour le développement du cancer du poumon chez les travailleurs exposés à l'amiante est de 25 à 40 ans.

L'arsenic, un élément d'origine naturelle, est un sous-produit de la fusion de minerais : cuivre, plomb, zinc, étain. Il est également présent dans les pesticides agricoles et les organismes marins. On y est exposé par l'air, le sol, l'eau et les aliments. L'exposition des fumeurs à l'arsenic amplifie nettement leur risque de cancer du poumon.

Le béryllium, un métal utilisé dans certains alliages, est un agent cancérigène pulmonaire. L'exposition se produit dans les mines et dans la fabrication de la céramique et de matériel électronique. Le bis(chlorométhyle) est un produit du processus de chlorométhylation qui intervient dans la fabrication de résines échangeuses d'ions, de polymères et de matières plastiques. Le risque relatif de cancer du poumon chez les travailleurs exposés est de 10, en particulier pour le CBPC. Le cadmium, qui augmente le risque de cancer du poumon, est un métal qui sert à la galvanisation des métaux, à la production de batteries, de matières plastiques et de pigments. Le chrome est couramment utilisé dans les alliages métalliques, les peintures, la galvanisation, le ciment, le caoutchouc, la photogravure et la composition de revêtement de sol. L'exposition au chrome augmente le risque de cancer du poumon de deux à trois fois. Le nickel est utilisé dans la galvanisation, la fabrication d'acier et d'autres d'alliages, de la céramique, des accumulateurs, des circuits électriques et dans la raffinerie du pétrole. L'exposition au nickel augmente de 1,56 fois le risque de cancer du poumon. Le chlorure de vinyle est utilisé pour fabriquer des plastiques, des matériaux d'emballage, des propulseurs dans les produits cosmétiques et les revêtements de sol en vinyle. Le risque de cancer du poumon est augmenté par l'exposition au chlorure de vinyle, mais il est considéré comme faible. Les HAP, qui sont formés à partir de la combustion incomplète de matière organique, proviennent de la fumée de cigarette, de la fonte de minerais contenant du nickel, de la production d'aluminium, de fer, d'acier et de coke, du goudron de houille et des gaz d'échappement des moteurs diesel. Le risque relatif de l'exposition aux HAP est de 1,5 à 2,5 pour le cancer du poumon.

### Maladie pulmonaire préexistante

Le tabagisme provoque une inflammation chronique et la destruction des tissus pulmonaires, ce qui se traduit par une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC). Les patients atteints de MPOC courent un risque environ quatre fois plus élevé de cancer du poumon. Les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique ou de fibrose liée à l'asbestose ou à la silicose sont également prédisposés au cancer du poumon.

### Facteurs alimentaires

Une consommation accrue de fruits et légumes verts et jaunes réduit le risque de cancer du poumon, alors qu'il est favorisé par de trop faibles concentrations sériques de vitamines antioxydantes comme les vitamines A et E. Cependant, les suppléments de  $\beta$ -carotène augmentent l'incidence du cancer du poumon.

La consommation accrue de graisses alimentaires est également associée à une incidence accrue de cancer du poumon.

En revanche, des concentrations sanguines élevées de sélénium, un minéral impliqué dans la protection des membranes cellulaires, diminueraient le risque de cancer du poumon.

**Différences entre les sexes et les races**

Les femmes qui fument ont un taux de risque plus élevé de 1,2 à 1,7 fois que celui des hommes, en particulier pour l'adénocarcinome et le CBPC. Les explications possibles de cette différence de risque sont : (1) les effets des hormones telles que les estrogènes sur le développement du cancer du poumon, (2) des différences entre les sexes dans le métabolisme de la nicotine, (3) des variations entre les sexes des enzymes cytochromes P-450 impliquées dans la bioactivation de composants toxiques dans le condensat de la fumée de cigarette.

Les fortes incidence et mortalité du cancer du poumon chez les hommes afro-américains peuvent être dues, en partie, à (1) un tabagisme plus important, (2) des différences dans le métabolisme de la fumée du tabac, et (3) une consommation plus élevée de graisses alimentaires.

**Infection par le virus de l'immunodéficience humaine**

Certaines études suggèrent que le risque de cancer du poumon est accru chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), principalement en raison du tabagisme. La plupart des patients sont des hommes (10:1) et des jeunes, ce qui reflète en partie les caractéristiques démographiques de l'infection au VIH.

**Hérédité**

Après ajustement pour le tabagisme, les parents au premier degré de patients atteints de cancer du poumon courent un risque deux à six fois plus élevé de cancer du poumon. Chez

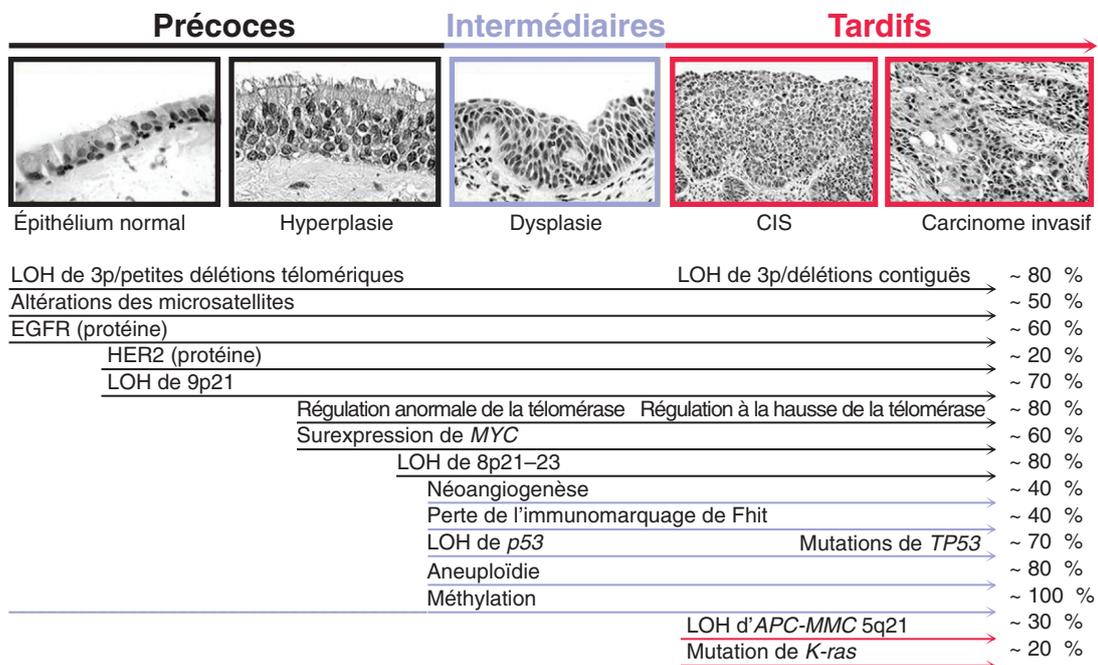
les parents au deuxième degré, le risque relatif est de 1,28 et, chez les parents au troisième degré, il est de 1,14. Chez les non-fumeurs ayant des antécédents familiaux de cancer du poumon, le risque est deux à quatre fois plus élevé. Le risque familial peut être dû à une exposition partagée, comme la fumée de tabac dans l'environnement, ou à une susceptibilité génétique commune à des carcinogènes environnementaux.

**● Physiopathologie**

Le cancer du poumon se développe en plusieurs étapes, partant d'une lésion précancéreuse pour aboutir après un certain nombre d'années au cancer invasif (fig. 16-1). La fumée de tabac ou d'autres substances cancérigènes favorisent la succession des modifications génétiques et épigénétiques qui entraînent la perte des mécanismes normaux de contrôle de la croissance cellulaire. (1) Ces changements affectent des oncogènes, homologues de gènes normaux, mais les produits de ces gènes sont rendus hyperactifs ou résistants à tout contrôle à la suite de mutations dites « gain de fonction ». (2) Les gènes suppresseurs de tumeurs, appelés « gènes du cancer », contrôlent la croissance des cellules; des mutations dites « perte de fonction » suppriment l'activité inhibitrice des produits de ces gènes, favorisant ainsi la prolifération cellulaire<sup>3</sup>. Certains facteurs de croissance sécrétés par les cellules cancéreuses elles-mêmes contribuent au développement tumoral.

**Oncogènes**

Les oncogènes qui jouent un rôle dans la pathogénie du cancer du poumon comprennent : *ras*, la famille *myc*, *HER-2/neu* (*ERBB2*) et *Bcl-2*. La famille des oncogènes *ras* comporte



**Fig. 16-1. Changements séquentiels au cours de la pathogénie du cancer du poumon.** CIS = carcinome in situ ; Fhit = fragile histidine triad ; LOH = loss of heterozygosity (perte d'hétérozygotie). (Source : Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, et al. Early detection of lung cancer : clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. Clin Cancer Res. 2001 ; 7 : 5-22. Mise à jour avec l'autorisation de Fred R. Hirsch, MD, PhD, Department of Medical Oncology, University of Colorado Health Sciences Center, et de Adi F. Gazdar, MD, Department of Pathology, Southwestern Medical Center.)

trois membres principaux (*H-ras*, *K-ras* et *N-ras*), dont l'un, *K-ras*, est activé par des mutations ponctuelles dans le codon 12 des cellules du cancer pulmonaire. La mutation est présente dans 30 % des adénocarcinomes bronchiques, le plus souvent chez les patients ayant des antécédents de tabagisme, mais on ne la trouve pas dans le CBPC. À stade égal, le cancer associé à une mutation *K-ras* a un moins bon pronostic.

Dans 10 à 40 % des CBPC et dans 10 % des CBNPC, des oncogènes de la famille *myc* (*a-myc*, *L-myc*, *N-myc*) sont surexprimés, ou l'activité de leurs produits est amplifiée. Cependant, le gène le plus fréquemment altéré est *c-myc*, dont l'amplification dans les récurrences de CBPC est associée à une survie plus courte. Cependant, la surexpression de l'oncogène *myc* n'est pas retrouvée dans la plupart des cancers du poumon; sa surexpression n'est donc probablement pas un événement primaire.

Le gène *HER-2/neu* (*ERBB2*), qui code un récepteur de facteur de croissance ou p185 neu (une glycoprotéine à activité de tyrosine kinase), est activé dans les CBNPC, mais pas dans les CBPC. La surexpression de *HER2/neu* chez des patients atteints d'un adénocarcinome du poumon augure d'un faible taux de survie. *Bcl-2*, un oncogène qui code une protéine qui inhibe la mort cellulaire programmée (apoptose), est également surexprimé dans les cancers du poumon, en particulier dans les CBPC.

### Gènes suppresseurs de tumeurs

Les gènes suppresseurs de tumeur sont notamment *p53*, *Rb* et *3p*. La mutation de *p53* est liée au tabagisme et a été détectée dans les lésions préneoplasiques du poumon. Les mutations de *p53* sont fréquentes dans les CBNPC (environ 50 %) et les CBPC (environ 80 %).

Dans les CBPC, *Rb* est souvent muté ou délété, de sorte que la protéine *Rb* n'est pas exprimée dans 90 % des CBPC. Dans le CBNPC, *Rb* est normalement exprimée, mais lorsque *Rb* est phosphorylée, la division cellulaire peut devenir incontrôlée dans les CBNPC.

L'une des anomalies génétiques précoces dans le cancer du poumon est la délétion de matériel génétique dans le bras court du chromosome 3 (3p) (p14-p23). La suppression survient dans environ 50 % des CBNPC et dans 90 % des CBPC. Le gène *FHIT* (*fragile histidine triad*) (3p14.2), qui peut fonctionner comme gène suppresseur de tumeur par inhibition de la croissance tumorale et activation de l'apoptose, est anormal dans de nombreux cancers du poumon.

### Facteurs de croissance

Des facteurs de croissance sécrétés par les cellules de cancer du poumon peuvent affecter des cellules adjacentes ou régionales (paracrine), ou provoquer une prolifération autonome des cellules qui les produisent (stimulation autocrine). Les cellules qui sont touchées par cette stimulation autocrine sécrètent un facteur de croissance biologiquement actif. Des anticorps qui se lient à ce facteur de croissance inhibent la croissance cellulaire.

Des facteurs de croissance autocrines (peptides) qui jouent un rôle important dans la croissance des cellules cancéreuses du poumon, en particulier les CBPC, sont notamment le GRP (*gastrin-releasing peptide*) l'IGF-I (*insulin-like growth factor type I*) et le facteur de croissance des hépatocytes. Le GRP est présent dans environ 20 à 60 % des CBPC et moins fréquemment dans les CBNPC. Le facteur de croissance des hépatocytes est exprimé principalement par les CBNPC.

L'oncogène *c-erbB-1* code le récepteur de facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor* [EGFR]), une glycoprotéine de 170 kD à activité de tyrosine kinase. L'activation de l'EGFR déclenche l'autophosphorylation du récepteur et conduit finalement à la prolifération cellulaire. Des mutations activatrices du gène *EGFR* ont été retrouvées chez 10 à 17 % des patients atteints de CBNPC; parmi eux, jusqu'à 75 % ont répondu aux inhibiteurs de tyrosine kinase que sont le gefitinib ou l'erlotinib.

### Épigénétique

L'épigénétique fait référence à une modification, héritable, de l'expression génique, mais qui n'implique pas un changement dans la séquence de l'ADN. L'une de ces modifications épigénétiques consiste en une méthylation plus ou moins marquée de différents segments de l'ADN. Ces remaniements, qui sont très fréquents dans le cancer du poumon, peuvent consister en hypométhylation, en dérégulation de l'ADN méthyltransférase I et en hyperméthylation. Les gènes qui sont méthylés dans les CBNPC comprennent *p16*, *RAR-β*, *RASSF1A*, ainsi que les gènes de la méthylguanine méthyltransférase et de la DAP-kinase (*death-associated protein kinase*). Cette hyperméthylation peut réduire au silence des gènes suppresseurs de tumeurs, permettant ainsi une croissance cellulaire non régulée.

### ● Manifestations cliniques

Jusqu'à 15 % des patients chez qui un cancer du poumon est diagnostiqué sont initialement asymptomatiques; le diagnostic est posé incidemment sur une radiographie thoracique obtenue pour d'autres raisons (par exemple une étude préopératoire). Cependant, la plupart des patients présentent des symptômes et des signes qui sont causés : (1) par la tumeur elle-même, qui se manifeste par l'invasion ou l'obstruction liées à sa croissance locale; (2) par la propagation régionale intrathoracique aux ganglions lymphatiques et aux structures adjacentes; (3) par une expansion lointaine extrathoracique; (4) par des syndromes paranéoplasiques. Des signes et symptômes non spécifiques comprennent l'anorexie chez environ 30 % des patients, la perte de poids, la fatigue chez un tiers des patients et de l'anémie et de la fièvre chez 10 à 20 %. Plus de 80 % des patients montrent initialement trois ou plusieurs signes ou symptômes liés au cancer du poumon.

### Lésion pulmonaire

Les symptômes résultant d'un cancer primitif du poumon dépendent de l'emplacement et de la taille de la tumeur. Ils peuvent être secondaires à la croissance endobronchique ou périphérique de la tumeur primitive. Le plus fréquent est la toux, qui affecte environ 45 % des cas, mais elle est non spécifique et aussi fréquente chez les patients qui fument et qui sont atteints de MPOC. Une hémoptysie survient chez plus de 30 % des patients, mais la bronchite et les bronchectasies sont des causes plus fréquentes d'hémoptysie. Les patients, dans 30 à 50 % des cas, se plaignent de dyspnée. La respiration sifflante est rare comme premier symptôme; elle peut être la manifestation d'une obstruction importante, potentiellement responsable d'une pneumonie postobstructive. Celle-ci pourrait ne pas être évidente sur les radiographies thoraciques et n'être diagnostiquée que face à l'échec d'un traitement standard. Au moment du diagnostic de cancer du poumon, la tumeur peut être cavitaire et former un abcès.

Des tumeurs pulmonaires périphériques peuvent être asymptomatiques, mais elles provoquent le plus souvent de la toux et des douleurs dues à une extension à la plèvre ou à la paroi thoracique. La douleur thoracique, dont souffrent plus de 25 % des patients, peut être sourde ou grave et persistante, particulièrement lorsque la paroi thoracique est envahie.

#### Extension intrathoracique

Les symptômes associés à la propagation intrathoracique peuvent être liés à une extension directe de la tumeur ou des métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux. La dysphagie peut être secondaire à une compression. Les fistules trachéo-œsophagiennes ou broncho-œsophagiennes sont rares, mais il faut y penser quand la toux est associée à la déglutition ou en cas de pneumonie par aspiration. L'enrouement, qui est dû à la paralysie du nerf laryngé récurrent, survient dans moins de 20 % des cas; il est plus commun lorsque la tumeur se développe du côté gauche, car le nerf de ce côté a un parcours plus intrathoracique que son homologue de droite. La paralysie du nerf phrénique avec élévation d'un hémidiaphragme est cause de dyspnée et de hoquet. Une tumeur apicale, comme le CBNPC d'un sommet pulmonaire (syndrome de Pancoast), peut provoquer un syndrome de Claude Bernard-Horner, de la douleur secondaire à une destruction costale, une atrophie des muscles de la main et des douleurs dans la distribution des racines nerveuses C8, T1 et T2 en raison de l'invasion tumorale du plexus brachial.

La dyspnée peut être causée par le blocage de la veine cave supérieure (VCS), qui peut être comprimée ou envahie directement par la tumeur ou des adénopathies médiastinales. Les autres signes du syndrome de la VCS sont : gonflement du visage, pléthore, gonflement des membres supérieurs, dilatation des veines du cou et veines proéminentes à la face antérieure du thorax. Le cancer du poumon représente la plupart des cas de syndrome de la VCS, la plupart des cancers étant des CBPC et situés du côté droit.

D'autres manifestations de propagation intrathoracique sont un épanchement pleural provoquant de la dyspnée; un épanchement péricardique et une extension cardiaque de la tumeur provoquant une insuffisance, de l'arythmie, ou une tamponnade; une propagation par voie lymphatique à travers les poumons, provoquant de la dyspnée et une hypoxémie.

#### Extension extrathoracique

Au moment du diagnostic, 30 à 40 % des patients atteints de CBNPC et environ 60 % des patients atteints de CBPC ont une dissémination hématogène extrathoracique. Chez 30 à 40 % des patients, le cancer du poumon métastase dans les os, en général dans les vertèbres, les côtes et les os du bassin. La douleur est le principal symptôme. Des métastases hépatiques peuvent causer des douleurs abdominales dans le quadrant supérieur droit ainsi que des symptômes non spécifiques comme de la fatigue et un amaigrissement. Les métastases surrénales peuvent être douloureuses, mais le plus souvent elles restent asymptomatiques. Une seule glande est généralement impliquée, mais des métastases bilatérales sont possibles. Des métastases au cerveau, qui surviennent dans 25 à 50 % des CBPC et dans 25 % des adénocarcinomes du poumon, peuvent ne provoquer aucun symptôme, mais le plus souvent elles provoquent des nausées, des vomissements, des maux de tête, des convulsions, de la confusion,

des changements de personnalité et des signes et symptômes neurologiques focaux, en fonction de la localisation de la métastase. Les métastases périurales ou dans la moelle épinière et un envahissement diffus leptoméningé sont moins fréquents que les métastases cérébrales et cérébelleuses.

#### Syndromes paranéoplasiques

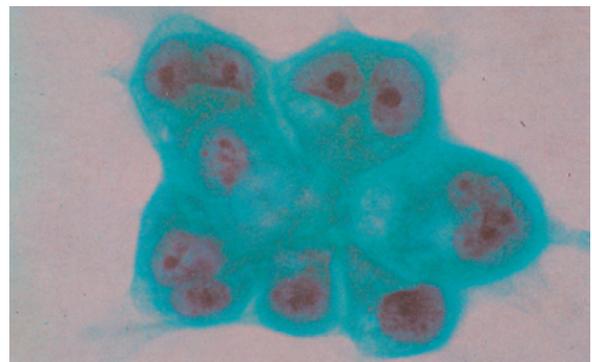
Les syndromes paranéoplasiques (chapitre 6) surviennent chez environ 10 à 20 % des patients atteints de cancer du poumon. Les syndromes endocriniens sont : hypercalcémie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique et production ectopique d'hormone corticotrope (chapitre 5). D'autres syndromes paranéoplasiques endocriniens de moindre importance clinique sont dus aux hormones suivantes : l'unité  $\beta$  de la gonadotrophine chorionique humaine, la prolactine, la gastrine, l'hormone de croissance, la thyroïdostimuline, l'IGF (*insulin-like growth factor*) et la calcitonine.

Les syndromes neurologiques sont relativement rares, sont le plus souvent associés à un CBPC et peuvent avoir une pathogénie auto-immune. Ces syndromes comprennent le syndrome de Lambert-Eaton, l'encéphalopathie limbique, la dégénérescence cérébelleuse, une neuropathie sensitive subaiguë, une neuropathie autonome et une névrite optique (chapitre 6). Parmi les manifestations squelettiques, on trouve un hippocratisme digital et une ostéoarthropathie hypertrophique pneumique (chapitre 6).

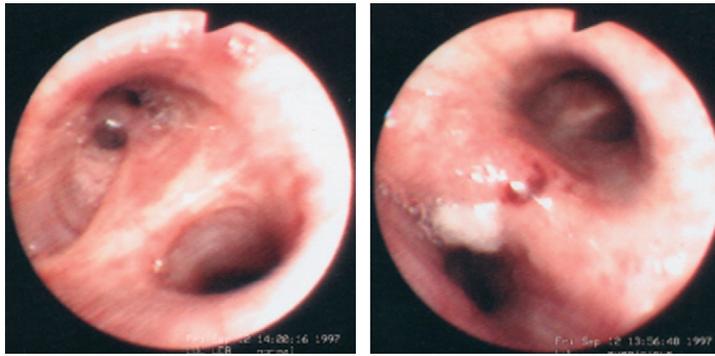
Les syndromes hématologiques et vasculaires comprennent les états d'hypercoagulabilité, des thrombophlébites migratrices (syndrome de Trousseau) et une endocardite thrombotique non bactérienne. Quant aux manifestations cutanées, elles sont notamment les suivantes : dermatomyosite, acanthosis nigricans, érythème gyrtatum repens et hyperkératose de la paume des mains et de la plante des pieds (chapitre 6).

#### ● Diagnostic

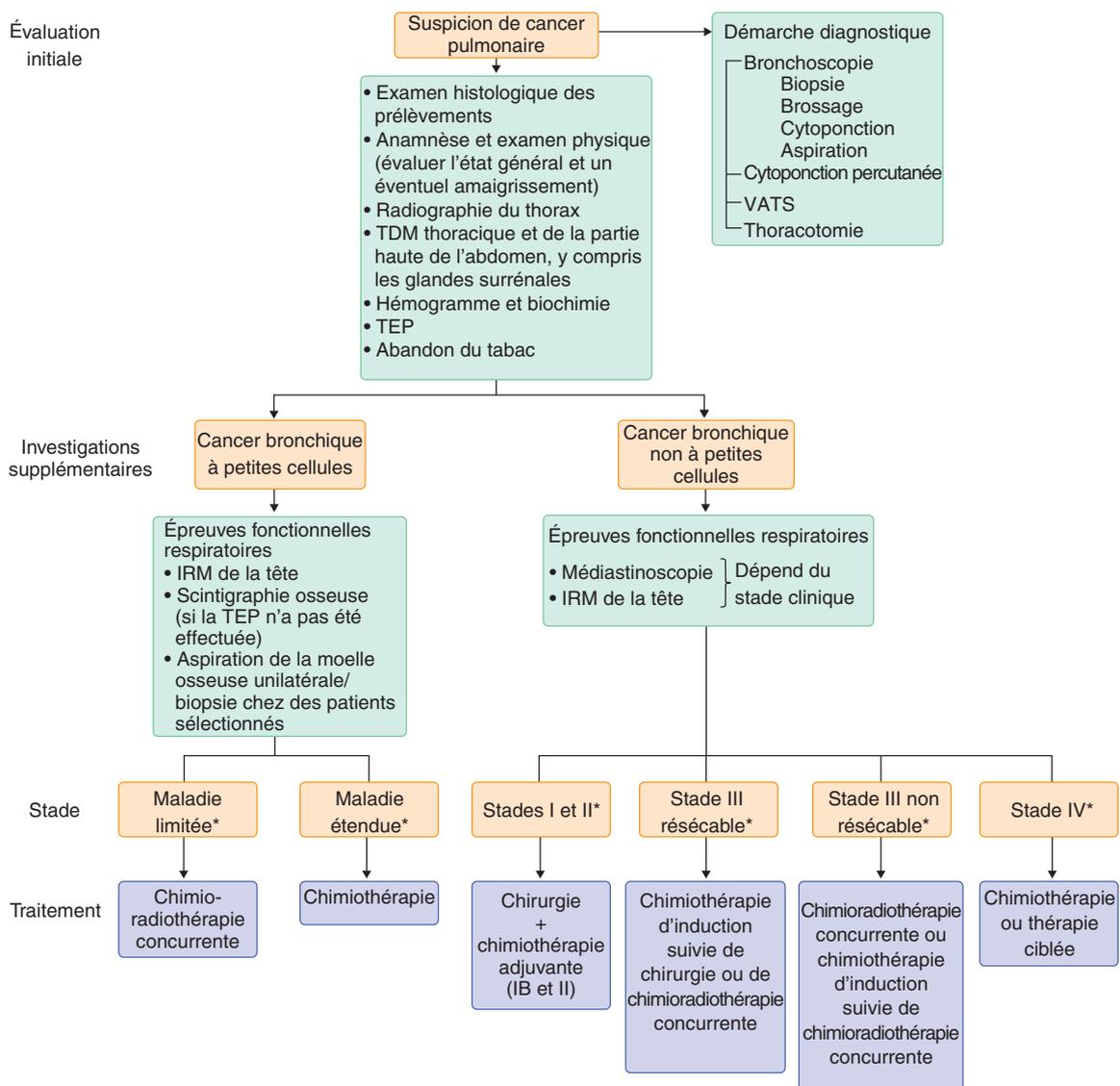
Le diagnostic de cancer du poumon repose sur l'examen cytologique des échantillons de biopsie tissulaire, des expectorations (fig. 16-2), du produit de lavage bronchique et du brossage des lésions suspectes (fig. 16-3), du liquide de lavage bronchoalvéolaire et des prélèvements par aspiration transbronchique et transthoracique à l'aiguille fine (cytoponction) (fig. 16-4). Le plus grand nombre de cellules tumorales viables dans les biopsies obtenues par voie transthoracique, endobronchique,



**Fig. 16-2. Cellules d'adénocarcinome dans un frottis d'expectoration.** (Source : Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine, 3<sup>rd</sup> ed. Londres, Mosby, 2003.)



**Fig. 16-3. Carcinome épidermoïde.** À gauche, carène entre la bronche linguilaire et la bronche de la division supérieure dans le lobe supérieur gauche. Noter le caractère anguleux et bien défini de la carène. À droite, carène entre les lobes supérieur et inférieur gauches chez le même patient. Noter l'aspect de la muqueuse, enflée, rouge et infiltrée ainsi que la lésion exophytique blanche et l'hémorragie sous-épithéliale. La biopsie a montré qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde. Le patient expectorait davantage et les expectorations contenaient des cellules cancéreuses, mais la radiographie et la tomodensitométrie étaient normales.



**Fig. 16-4. Représentation schématique de la démarche diagnostique, de la stadification et du traitement des cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules.** Voir le texte pour plus de détails. (Consulter les lignes directrices de pratiques oncologiques pour les cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules sur le site [www.nccn.org](http://www.nccn.org) ainsi que pour plus de détails.) \*Voir tableaux 16-2 et 16-3. IRM = imagerie par résonance magnétique; TDM = tomodensitométrie; TEP = tomographie par émission de positons; VATS = video-assisted thoracic surgery (chirurgie thoracique assistée par vidéo).

transbronchique ou à ciel ouvert augmente la probabilité d'un diagnostic précis. La sensibilité de la cytologie des crachats peut être limitée à 20 % pour les lésions pulmonaires périphériques, mais elle atteint 80 % pour les lésions centrales. En général, la sensibilité de l'examen d'un seul échantillon d'expectoration est d'environ 50 %, alors qu'elle passe à près de 90 % lorsque l'examen porte sur au moins trois échantillons. La sensibilité d'un seul lavage bronchique avec brossage est d'environ 65 %; pour le liquide de lavage bronchoalvéolaire, elle est de 60 à 65 %; et celle de la cytoponction dépasse 85 %.

**Nodule pulmonaire solitaire**

Un nodule pulmonaire solitaire est une lésion asymptomatique de moins de 3 cm de diamètre entourée de parenchyme pulmonaire normal qui est trouvée incidemment sur une radiographie thoracique ou une tomographie par émission de positons (TEP) (fig. 16-5). Un nodule pulmonaire solitaire peut être trouvé dans un maximum de 0,2 % de l'ensemble des radiographies thoraciques, et 10 à 70 % sont malins. La probabilité qu'un nodule pulmonaire solitaire soit cancéreux dépend de sa taille, de sa vitesse de croissance, de l'âge du patient, des antécédents de tabagisme et de tumeur maligne. Il est important de comparer les radiographies thoraciques antérieures avec celle qui a révélé le nodule. Si celui-ci n'a pas changé de taille depuis au moins 2 ans, il est probablement bénin; sa taille et ses caractéristiques de croissance sont le mieux évaluées par une TDM capable d'une résolution de 0,3 mm. Un nodule inférieur à 4 mm dégénère dans 1 % des cas et dans 10 à 20 % s'il est supérieur à 8 mm. Dans ce

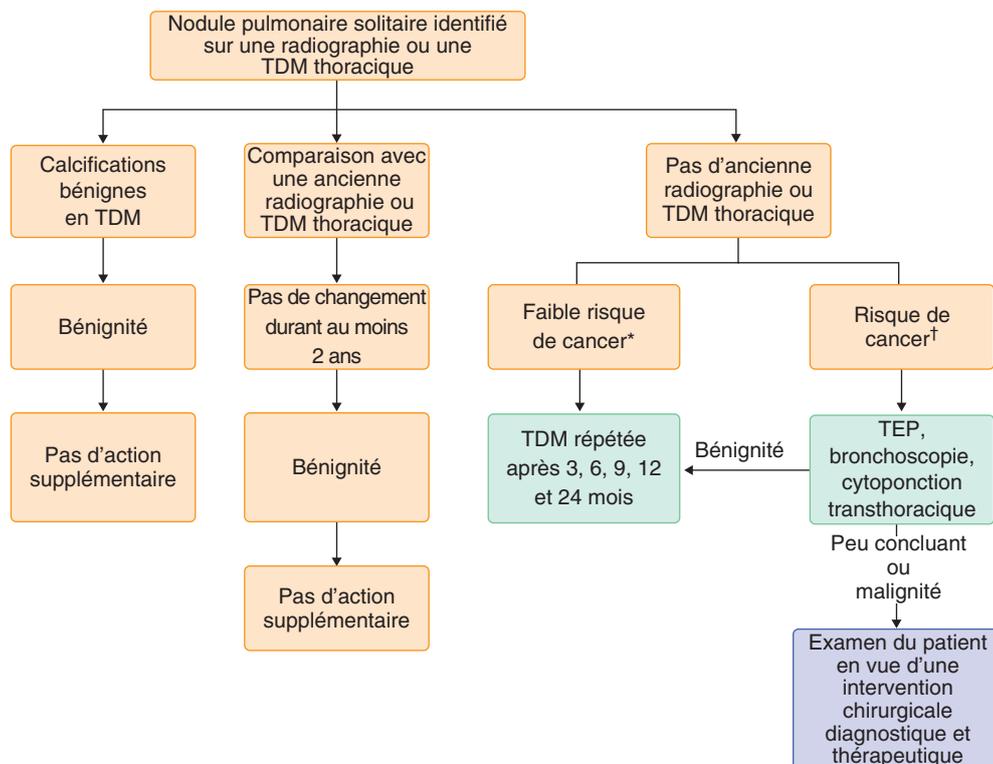
dernier cas, il faut suivre sa croissance par TDM et envisager une tomographie par émission de positons (TEP) et une biopsie. Pour identifier une tumeur maligne, la sensibilité de la TEP est de 96,8 % et sa spécificité de 77,8 %, mais puisque des faux négatifs et des faux positifs sont possibles, obtenir du tissu est nécessaire pour poser un diagnostic définitif, le prélèvement passant par une aspiration transthoracique à l'aiguille fine, une bronchoscopie, une thoracotomie ou une vidéothoracoscopie (ou *video-assisted thoracoscopic surgery* [VATS]).

**Anatomopathologie**

L'histologie du cancer du poumon distingue : l'adénocarcinome (40 %), le carcinome épidermoïde (environ 30 %), le carcinome à grandes cellules (environ 15 %) et le carcinome à petites cellules (environ 15 %). Ces quatre types histologiques représentent plus de 95 % des cancers du poumon.

Le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome sont en outre classés sur la base de leur différenciation : bien, modérément ou peu différencié. Ce dernier type est plus agressif et son pronostic plus défavorable que celui d'une tumeur bien différenciée. L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent chez les femmes et les non-fumeurs. Le carcinome bronchoalvéolaire, un sous-type d'adénocarcinome, est bien différencié, pousse le long des cloisons alvéolaires intactes et peut être de type localisé, multinodulaire, multifocal ou diffus.

D'un point de vue pratique fondé sur des différences biologiques, des caractéristiques cliniques, des propriétés



**Fig. 16-5. Observation d'un patient présentant un nodule pulmonaire solitaire.** \*Patient avec quasi-absence d'antécédents de tabagisme ou d'autres facteurs de risque connus pour prédisposer au cancer du poumon; il est porteur d'un nodule de 8 mm au plus. †Patients ayant des antécédents de tabagisme et d'autres facteurs de prédisposition au cancer du poumon et un nodule dont le diamètre est égal ou supérieur à 8 mm. TDM = tomographie par émission de positons; TEP = tomographie par émission de positons.

de croissance et les traitements, le cancer du poumon bronchique est réparti en deux grandes catégories : les CBNPC et les CBPC. En général, tous les CBNPC sont traités de la même manière en fonction du stade de la maladie. Les CBPC sont généralement caractérisés par une biologie plus agressive, et le traitement dépend de leur stade, limité (localement avancé) ou étendu (maladie métastatique).

### Stadification

La stadification d'un CBNPC tient compte de la taille de la tumeur (T), des ganglions lymphatiques régionaux (N pour *nodes*) et de la présence ou de l'absence de métastases (M) à distance. En octobre 2009, la classification TNM pour les CBNPC a changé (tableau 16-2). Pour le CBPC, la classification TNM n'est généralement pas utilisée, mais les CBPC sont stadifiés comme maladie limitée, définie comme une

tumeur qui peut être couverte par une irradiation limitée au thorax, ou maladie étendue, c'est-à-dire qui s'étend au-delà d'un champ d'irradiation unique (généralement métastatique).

### Procédés de stadification

Tous les patients atteints de cancer du poumon doivent être soumis à une stadification sur la base des informations suivantes : celles fournies par une anamnèse poussée, l'accent étant mis sur l'état général et la perte de poids ; l'examen physique ; l'analyse histologique de tous les prélèvements biopsiques ; un hémogramme complet comprenant le comptage des plaquettes ; la biochimie sérique, c'est-à-dire les tests de fonction hépatique et rénale, les électrolytes, la glycémie, la calcémie et la phosphatémie ; l'imagerie par radiographie et TDM du thorax (couvrant la partie supérieure de l'abdomen et les glandes surrénales). En cas de suspicion

Tableau 16-2 Stadification d'un cancer bronchique

Stade	Tumeur	Ganglion ou nœud	Métastase	Description générale
<b>Cancer bronchique non à petites cellules*</b>				
<b>Localisé</b>				
IA	T1a,b	N0	M0	Tumeur T1 : ≤ 3 cm, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, pas plus proximale que la bronche lobaire T1a ≤ 2, T1b > 2 mais ≤ 3 cm
IB	T2a	N0	M0	Tumeur T2 : > 3 cm, mais ≤ 7 cm ; ou tumeur avec un des éléments suivants : envahit la plèvre viscérale ; implique une bronche principale ≥ 2 cm en aval de la carène ; associée à une pneumonie atelectasie/obstructive s'étendant jusqu'au hile mais n'impliquant pas l'ensemble du poumon ; T2a > 3 mais ≤ 5 cm
IIA	T1a,b T2a T2b	N1 N1 N0	M0	T2b > 5 cm, mais ≤ 7 N1 : atteinte des ganglions homolatéraux péribronchiques ou hilaires et des ganglions intrapulmonaires, y compris la participation par extension directe
<b>Localement avancé</b>				
IIB	T2b	N1	M0	Tumeur T3 : tumeur > 7 cm ou envahissant directement la paroi thoracique, le diaphragme, la plèvre médiastinale, le péricarde ; ou tumeur de la bronche principale, < 2 cm en aval de la carène ; ou atelectasie ou pneumopathie de tout le poumon ; ou nodules tumoraux distincts dans le même lobe
	T3	N0	M0	
IIIA	T1-3	N2	M0	N2 : atteinte des ganglions médiastinaux homolatéraux ou sous-carénaires Tumeur T4 : tumeur de toute taille avec invasion du cœur, des gros vaisseaux, de la trachée, du nerf laryngé récurrent, de l'œsophage, d'un corps vertébral, de la carène ; ou des nodules tumoraux distincts dans un lobe ipsilatéral différent
	T3	N1	M0	
	T4	N0,1	M0	
<b>Avancé</b>				
IIIB	T4	N2	M0	N3 : atteinte des ganglions médiastinaux ou hilaires controlatéraux ou des ganglions supraclaviculaires
	T1-4	N3	M0	
IV	Tout T	Tout N	M1a,b	M1a : nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral ; ou tumeur avec nodules pleuraux ou diffusion pleurale maligne M1b : métastases à distance

### Cancer bronchique à petites cellules†

Maladie limitée			Signes de tumeur confinée à l'hémithorax homolatéral ; pouvant être couverte par un seul champ d'irradiation
Maladie étendue			Toutes les autres maladies, dont la maladie métastatique

Le système de stadification a été affiné par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) avec l'aide de l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). T = tumeur, N = ganglion (*node*), M = métastases. La stadification des CBPC a été développée par le Veterans Administration Lung Study Group.

\* Deterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest. 2009; 136 : 260–271.

† Stahel RA, Ginsberg R, Havermann K, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer : a consensus. Lung Cancer. 1989; 5 : 119–126.

de métastases, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau et par scintigraphie radio-isotopique osseuse est indiquée. Si cette dernière suggère la présence de lésions osseuses, il faut poursuivre les investigations par radiographie ou IRM. La TEP sert à évaluer à la fois la propagation régionale et métastatique de la tumeur. Les épreuves fonctionnelles respiratoires et les dosages des gaz sanguins artériels ne sont indiqués que lors de l'application de certaines mesures thérapeutiques.

Pour les patients atteints de CBPC, la stadification avant traitement est similaire à celle utilisée en cas de CBNPC. Si des anomalies de la formule sanguine ont été relevées, une aspiration et une biopsie de la moelle osseuse s'imposent. Chez 20 à 30 % des patients atteints de CBPC, la moelle osseuse contiendra, au moment du diagnostic, des cellules cancéreuses.

### Imagerie

#### Radiographie

De simples radiographies thoraciques de face et de profil sont peu coûteuses et sont faciles à réaliser, mais ne conviennent pas à la stadification du cancer du poumon. Bien qu'elles puissent détecter des nodules pulmonaires aussi petits que 3 à 4 mm, elles ne sont pas fiables pour la détection des adénopathies hilaires ou médiastinales.

#### Tomodensitométrie

La TDM est utilisée couramment pour l'évaluation de l'extension d'un cancer pulmonaire dans les ganglions lymphatiques hilaires et médiastinaux, le foie et les glandes surrénales, mais sa précision dans l'identification des ganglions lymphatiques médiastinaux n'est pas optimale (sensibilité de 40 à 65 % et spécificité de 45 à 90 % par rapport à une TEP ou une médiastinoscopie). Plus important encore, de petits foyers métastatiques qui n'augmentent pas la taille des ganglions lymphatiques médiastinaux passeront inaperçus. La probabilité que des ganglions médiastinaux de taille normale ( $\leq 1$  cm) contiennent des cellules néoplasiques est de 8 à 15 %; elle monte à 15 à 30 % lorsque les ganglions mesurent de 1 à 1,5 cm, à environ 50 % lorsque leur taille est de 1,5 à 2 cm, et atteint près de 90 % pour des ganglions dépassant 2 cm.

#### Tomographie par émission de positons

La TEP, qui utilise la 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-désoxy-D-glucose pour identifier les zones de métabolisme accru du glucose dans les tumeurs du poumon, est plus sensible que la TDM dans la stadification du cancer du poumon (voir fig. 16-5); elle a une sensibilité de 83 %, une spécificité de 96 % et une valeur prédictive négative de 96 %. Cependant, l'augmentation du métabolisme du glucose se produit également dans les foyers inflammatoires. La combinaison des résultats de la TEP et de la TDM peut améliorer la précision de la stadification du cancer du poumon<sup>1</sup>. La TEP améliore également la détection des métastases osseuses, hépatiques et surrenaliennes. Toutefois, si des décisions thérapeutiques doivent être fondées sur la TEP, en cas de résultat positif, ce dernier devra être confirmé par d'autres techniques d'imagerie ou par l'anatomopathologie.

#### Examen des tissus médiastinaux

Après la stadification clinique initiale, si un patient atteint de CBNPC est porteur d'une tumeur potentiellement résecable, il faut rechercher les métastases possibles dans les ganglions lymphatiques régionaux (médiastin). La fibroscopie bronchique pour l'évaluation de l'état des bronches ainsi que l'analyse d'adénopathies médiastinales ponctionnées par voie transbronchique sont recommandées. Lorsqu'une TDM a montré une adénopathie hilaire ou médiastinale, les cytoponctions s'avèrent positives chez 35 à 40 % des patients. La probabilité que le produit d'aspiration soit positif augmente avec la taille des ganglions lymphatiques estimée par TDM.

La technique de référence pour la détection des métastases dans les ganglions médiastinaux est la médiastinoscopie transcervicale. Les ganglions lymphatiques sous-aortiques et de la fenêtre aortopulmonaire sont inaccessibles par la médiastinoscopie de routine, et les ganglions sous-carénaux peuvent être d'accès difficile. La précision du procédé varie de 80 à 90 %, avec un taux de faux négatifs de 10 à 12 %. Les autres procédés utilisés pour rechercher les ganglions médiastinaux sont la médiastinoscopie cervicale étendue, la médiastinotomie antérieure, la thoracoscopie et la technique VATS (*video-assisted thoracoscopic surgery*). Pour la stadification du cancer du poumon, les biopsies de ganglions médiastinaux sous échocendoscopie et ultrasons endobronchiques peuvent réduire de manière significative les thoracotomies inutiles<sup>2</sup>.

## Traitement

Voir aussi [tableau 16-3](#) et [fig. 16-4](#).

### Cancer bronchique non à petites cellules

#### Cancer aux stades I et II

Pour les stades I et II du CBNPC, la chirurgie est le traitement de choix. Avant la résection chirurgicale, une évaluation préopératoire complète est obligatoire. Cette évaluation doit être complétée par des tests de la fonction pulmonaire (volume expiratoire forcé en 1 seconde [VEMS<sub>1</sub>] et capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone [DLCO, pour *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*]), ainsi que par l'analyse des gaz du sang. Le VEMS<sub>1</sub> et la DLCO permettront de déterminer

quelle est l'intervention chirurgicale qui peut être réalisée en toute sécurité : pneumonectomie, lobectomie, résection cunéiforme ou segmentectomie. Un VEMS<sub>1</sub> préopératoire inférieur à 40 % de la valeur théorique et une DLCO inférieure à 40 % de la normale sont associés à une augmentation de la mortalité opératoire. Les niveaux de seuil pour définir la résecabilité sont : un VEMS<sub>1</sub> préopératoire supérieur à 2,0 l et une DLCO supérieure à 60 % pour la pneumonectomie, et un VEMS<sub>1</sub> préopératoire supérieur à 1,5 l et une DLCO supérieure à 50 % pour une lobectomie. D'autres facteurs pour déterminer la résecabilité comprennent la tolérance à l'exercice et les maladies concomitantes. La curabilité du patient dépend du stade de la maladie et du caractère complet

Tableau 16-3 Stratégie thérapeutique générale du cancer bronchique selon le stade\*

Stade	Traitement primaire	Thérapie adjuvante	Résultat
<b>Cancer bronchique non à petites cellules</b>			
I	Réséction chirurgicale	Chimiothérapie (stade 1B)	Taux de survie à 5 ans > 60–70 %
II	Réséction chirurgicale	Chimiothérapie	Taux de survie à 5 ans > 40–50 %
IIIA (résécable)	Chimiothérapie préopératoire suivie de résection chirurgicale (préférable) ou chimiothérapie suivie de radiothérapie	Chimiothérapie avec ou sans radiothérapie	Taux de survie à 5 ans > 5–30 %
IIIA (non résécable) ou IIIB (atteinte des ganglions controlatéraux ou supra-claviculaires)	Chimiothérapie plus radiothérapie concurrente (préférable) ou chimiothérapie suivie de radiothérapie	Aucune	Taux de survie à 5 ans, 10–20 %
IV	4–6 cures de chimiothérapie avec 2 agents	Aucune	Médiane de survie 8–10 mois
	Chimiothérapie + bevacizumab (patients sélectionnés)		Taux de survie à 1 an 30–35 %
	EGFR-TKI (erlotinib, géfitinib) chez les patients avec mutation du gène <i>EGFR</i>		Taux de réponse > 70 % ; PFS-HR 0,48 ; médiane de survie > 20 mois
	Réséction chirurgicale de métastase cérébrale solitaire		Taux de survie à 2 ans 10-15 %
	et réséction chirurgicale de lésion primaire (T1)		Taux de survie à 5 ans 10–15 %
<b>Cancer bronchique à petites cellules</b>			
Maladie limitée <sup>†</sup>	Chimiothérapie plus radiothérapie concurrente	Aucune	Taux de survie à 5 ans 15–25 %
Maladie étendue <sup>†</sup>	Chimiothérapie	Aucune	Taux de survie à 5 ans < 5 %

\* Toutes les cures de chimiothérapie comprennent du cisplatine ou du carboplatine. Le second agent faisant partie de la cure peut être l'étoposide, le paclitaxel, le docétaxel, la vinorelbine, la gemcitabine ou l'irinotécan.

† Une irradiation crânienne prophylactique est recommandée pour tous les patients dont la réponse au premier traitement à été complète. EGFR = *epidermal growth factor receptor* (récepteur du facteur de croissance épidermique); PFS HR = *progression-free survival hazard ratio*. Adapté de Spira A, Ettinger DS. *Multidisciplinary management of lung cancer*. N Engl J Med. 2004; 350 : 379–392.

de la résection et non du type d'intervention, lobectomie ou pneumonectomie. À titre de comparaison, le risque de récurrence locale est plus important chez les patients subissant une résection cunéiforme ou une segmentectomie plutôt qu'une excision plus étendue de la tumeur. Les taux de mortalité pour une lobectomie et une pneumonectomie sont respectivement de 3 % et 9 %. Pour les patients de plus de 70 ans, le taux de mortalité d'une pneumonectomie atteint 16 à 25 %.

Pour les patients au stade I d'un CBNPC qui refusent la chirurgie ou souffrent d'une autre maladie qui empêche la chirurgie, la radiothérapie stéréotaxique (RTS) obtient des taux élevés de contrôle local avec une toxicité minimale. Des essais randomisés de RTS et de chirurgie de CBNPC au stade I sont en cours.

Lors de la chirurgie, une tumeur est considérée comme non résécable si une métastase est trouvée dans la plèvre ou dans les ganglions médiastinaux controlatéraux ou si la tumeur a envahi le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux ou d'autres structures. En plus de la résection chirurgicale de la tumeur, un prélèvement ou l'excision complète de tous les ganglions lymphatiques médiastinaux accessibles est nécessaire.

Une chimiothérapie adjuvante à base de cisplatine (par exemple quatre doses de 80 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines ou quatre doses

de 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 4 semaines, ainsi que la vinorelbine 30 mg/m<sup>2</sup> toutes les semaines ou la vinblastine 4 mg/m<sup>2</sup> toutes les semaines ou 100 mg d'étoposide/m<sup>2</sup> et par jour pendant 3 jours par cure) permet une légère augmentation absolue de la survie globale à 5 ans pour les stades I, II et III<sup>3</sup>.

Une radiothérapie adjuvante pour les stades I et II de la maladie n'est pas indiquée. Cependant, chez les patients dont le CBNPC est de stade I, mais qui, pour raison médicale, ne sont pas candidats à la chirurgie, une radiothérapie à visée curative peut être utile. Les taux de survie à 5 ans des patients ainsi traités vont de 10 à 30 %.

### Stade III – résécable

Pour les tumeurs au stade III résécables (propagation médiastinale ipsilatérale [N2], tumeur [T3] impliquant la paroi thoracique, le diaphragme ou la plèvre, ou tumeur de l'apex [Pancoast]), la chirurgie seule n'est pas un traitement optimal en raison de métastase occulte. Une chimiothérapie néoadjuvante (d'induction) appliquée à la suite ou en même temps que la radiothérapie avant la chirurgie améliore la survie par rapport à la chirurgie seule ou la chirurgie plus radiothérapie postopératoire<sup>4</sup>. Toutefois, la

radiochimiothérapie concomitante provoque une œsophagite significative, ce qui n'est pas le cas quand chimiothérapie et radiothérapie se suivent.

#### **Stade III – non résecable**

Une tumeur au stade IIIA ou IIIB peut être inopérable. Une radiothérapie thoracique (dose totale de 60Gy) soulage les symptômes locaux, mais a peu d'effet sur les taux de survie à 5 ans, si elle n'est pas combinée avec une chimiothérapie d'induction (par exemple vinblastine + cisplatine pendant deux cures), ce qui améliore la survie médiane de 9,7 à 13,8 mois, et le taux de survie à 5 ans de 7 à 19 % par rapport à la radiothérapie seule.

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie plutôt que le traitement séquentiel peut améliorer la survie chez les patients atteints de CBNPC localement avancé, mais augmente de cinq fois les effets secondaires, notamment le risque d'œsophagite. Pour améliorer l'efficacité de la radiothérapie, on évalue actuellement divers modes de fractionnement. Une irradiation en trois dimensions permet d'appliquer des doses plus élevées de rayonnement sur la tumeur primitive et sur les ganglions lymphatiques régionaux sans augmenter la toxicité.

#### **Stade IV – cancer disséminé**

Pour les patients atteints d'un CBNPC disséminé, le traitement consiste généralement en cisplatine ou en carboplatine combiné avec paclitaxel, docétaxel, gemcitabine, vinorelbine, pémétrexed, irinotécan ou topotécan. Le taux de réponse à ce traitement est de 20 à 50 %, avec une médiane de survie de 8 à 10 mois, un taux de survie à 1 an de 30 à 35 %, et un taux de survie à 2 ans de 10 à 15 %. Les données suggèrent que l'association de deux médicaments vaut mieux qu'une monothérapie, mais en ajouter un troisième n'améliore pas les résultats. Le traitement consiste en quatre à six cures; les patients âgés de plus de 70 ans en bon état général répondent à, et tolèrent la chimiothérapie aussi bien que les patients plus jeunes.

Au cours des dernières années, le traitement des patients atteints d'un CBNPC disséminé a changé. L'ère de la « thérapie personnalisée » est arrivée, les choix thérapeutiques étant pris en fonction des sous-types histologiques (épidermoïde ou non) et des mutations de l'EGFR. Le pémétrexed en association avec le cisplatine a été approuvé pour le traitement de première ligne des patients atteints de CBNPC métastatique non épidermoïde<sup>5</sup>. Le bevacizumab (un médicament anti-angiogénèse) en combinaison avec le paclitaxel plus carboplatine a augmenté de manière significative le taux de réponse globale, de survie sans progression et de survie globale par rapport à la chimiothérapie seule chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde de stade avancé<sup>6</sup>. Les inhibiteurs de l'activité de tyrosine kinase de l'EGFR tels que l'erlotinib ou le géfitinib chez les patients porteurs d'une tumeur avec des mutations activatrices du gène *EGFR* ont une efficacité clinique significative par rapport à la chimiothérapie standard lorsqu'ils sont administrés comme traitement de première ligne chez des patients atteints de CBNPC disséminé<sup>7</sup>. Les traitements futurs pour les patients atteints de CBNPC seront fondés sur des stratégies génomiques, pharmacogénomiques et protéomiques.

Les patients avec une métastase unique peuvent parfois bénéficier d'une résection de celle-ci. Par exemple, la résection d'une métastase cérébrale solitaire suivie d'une irradiation encéphalique totale peut être potentiellement curative, avec un taux de survie à 5 ans supérieur à 20 %. Les patients atteints de CBNPC métastatique peuvent bénéficier d'une radiothérapie palliative visant des lésions spécifiques qui provoquent une obstruction bronchique, un syndrome de la veine cave supérieure, des douleurs osseuses, des masses cérébrales ou une compression de la moelle épinière. Des soins palliatifs précoces favorisent la qualité de vie et le moral ainsi que la survie chez les patients atteints de CBNPC métastatique<sup>8</sup>.

#### **Cancer bronchique à petites cellules**

La pierre angulaire du traitement du CBPC est la chimiothérapie; en effet, ce cancer se caractérise par sa propension à croître rapidement et à disséminer à distance. Malheureusement, le traitement du CBPC a peu changé au cours de la dernière décennie.

#### **Stade limité**

Chez 30 à 40 % des patients atteints de CBPC, le stade est limité. Le traitement comprend généralement de la chimiothérapie et de la radiothérapie, et la chirurgie n'est indiquée que chez environ 5 % des patients, à savoir ceux qui ont un nodule solitaire pulmonaire périphérique et qui, en stadification clinique, n'ont pas de signe d'atteinte ganglionnaire médiastinale. Après ablation chirurgicale du nodule de CBPC, les patients sans ganglions médiastinaux détectés à l'intervention n'ont besoin que d'une chimiothérapie postopératoire avec l'étoposide et le cisplatine. Le taux de survie à 5 ans chez des patients sans atteinte ganglionnaire médiastinale est de 30 à 60 %. Si les ganglions contiennent des métastases, l'irradiation thoracique est recommandée en plus de la chimiothérapie.

Pour la plupart des patients atteints d'un CBPC à un stade limité, une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie semble être plus efficace que la thérapie séquentielle. Aux États-Unis, la combinaison étoposide et cisplatine plus radiothérapie concomitante (une irradiation deux fois par jour avec une dose totale de 45 Gy) est le traitement de choix et procure un taux de survie à 5 ans de 26 % comparativement à 16 % lorsque la même dose de rayonnement est administrée une fois par jour.

Chez les patients qui répondent complètement au traitement, une irradiation crânienne prophylactique (24 à 36 Gy) réduit le risque de métastase cérébrale et offre un avantage de survie de 5 %, mais expose au risque de susciter des troubles cognitifs, en particulier chez les personnes âgées.

#### **Stade étendu**

Pour un CBPC à un stade avancé, la chimiothérapie est le traitement de choix. Aux États-Unis, l'étoposide plus cisplatine ou carboplatine est couramment utilisé. Le carboplatine provoque beaucoup moins de nausées et de vomissements et de neurotoxicité. La chimiothérapie consiste en quatre à six cures espacées de 3 semaines. Actuellement, on ne dispose d'aucune donnée probante qui indiquerait qu'une chimiothérapie d'entretien ou qu'une thérapie moléculaire ciblée augmenterait le taux de survie.

## ● Dépistage et prévention

### Dépistage

Malheureusement, la plupart des patients atteints de cancer pulmonaire sont, dès le diagnostic, à un stade avancé non curable. Des radiographies pulmonaires de dépistage n'ont pas réussi à améliorer les résultats. La TDM spiralée est quatre à cinq fois plus sensible que la radiographie thoracique pour détecter des nodules malins chez les patients à haut risque, mais la TDM spiralée détecte sept à huit nodules bénins pour chaque nodule malin. Une vaste étude est actuellement en cours pour déterminer si les fumeurs actuels ou anciens bénéficient d'un dépistage au moyen de la TDM spiralée.

### Prévention

La prévention primaire du cancer du poumon se concentre sur les moyens de décourager les individus de fumer et sur la promotion de l'abandon du tabac. Des essais de suppléments de  $\beta$ -carotène et de vitamine E, suscités par des données épidémiologiques montrant des taux sériques bas de ces antioxydants chez les patients atteints de cancer du poumon, ont non seulement échoué, mais ont de plus amplifié le risque de cancer du poumon chez les fumeurs qui ont consommé l'un de ces suppléments. De fortes concentrations de sélénium dans le sang sont associées à un risque plus faible de cancer du poumon, et un essai en cours compare le sélénium avec placebo chez des patients qui ont survécu à une résection de cancer pulmonaire de stade I.

## ● Pronostic

La plupart des patients chez qui un cancer du poumon est diagnostiqué sont incurables, le taux de survie globale à 5 ans étant d'environ 15 %. Le stade, en cas de CBNPC, et l'état avancé ou limité, en cas de CBPC, déterminent les chances de survie (tableau 16-4).

**Tableau 16-4 Taux de survie à 5 ans en cas de cancer bronchique non à petites cellules et système international de stadification clinique et chirurgicale TNM (tumeur, ganglion [node], métastases) du cancer bronchique**

Stade	Sous-groupes TNM	Taux de survie à 5 ans (%)	
		Stade clinique	Stade chirurgical
IA	T1a,b N0 M0	50	73
IB	T2a N0 M0	43	58
IIA	T1a,b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0	36	46
IIB	T2b N1 M0 T3 N0 M0	25	36
IIIA	T3 N1 M0 T1-3 N2 M0 T4 N0 M0	19	24
IIIB	T4 Tout N M0 Tout TN3 M0	7	9
IV	Tout T Tout N M1a,b	2	13

## Autres néoplasmes pulmonaires

### Tumeurs neuroendocrines pulmonaires

Les tumeurs neuroendocrines pulmonaires sont classées en quatre types : les carcinoïdes atypiques, les carcinoïdes, les CBPC et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules. Les tumeurs carcinoïdes sont des tumeurs neuroendocrines de bas grade, le taux de survie à 10 ans étant de plus de 90 %. Les tumeurs carcinoïdes atypiques sont des tumeurs de grade intermédiaire, plus agressives que les carcinoïdes, la survie allant de 10 mois à 3 ans. La tumeur neuroendocrine à grandes cellules est agressive et ne répond à aucune des caractéristiques des carcinoïdes, des carcinoïdes atypiques ou des CBPC.

### Tumeurs carcinoïdes bronchiques

Les tumeurs carcinoïdes du poumon représentent 1 à 2 % des cancers pulmonaires. Elles trouvent leur origine dans la cellule de Kulchitsky présente dans l'épithélium bronchique. Les carcinoïdes typiques et atypiques diffèrent par le nombre de mitoses (respectivement < 2 pour 10 champs à fort grossissement versus 2 à 10 par 10 champs), leur polymorphisme nucléaire (absent versus présent), des métastases ganglionnaires régionales (5 à 15 % versus 20 à 28 %) et des métastases lointaines à l'examen initial (rare versus 20 %). Les patients ayant une tumeur carcinoïde typique meurent rarement, tandis que les patients atteints de tumeurs carcinoïdes atypiques ont un taux de mortalité à 5 ans de 27 à 47 %. Les tumeurs carcinoïdes ne sont pas associées à la cigarette, sont deux fois plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, se développent habituellement avant 40 ans, et se localisent dans la région périhilaire du poumon. Le traitement des tumeurs carcinoïdes bronchiques est fondé sur le stade de la maladie. Habituellement, la stadification médiastinale est suivie d'une résection chirurgicale. Pour les tumeurs carcinoïdes typiques, en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale, la radiothérapie est recommandée si la chirurgie ne convient pas. Pour une tumeur carcinoïde atypique ou métastatique, la chimiothérapie (quatre cures d'étoposide plus cisplatine toutes les 3 semaines) plus radiothérapie est couramment appliquée, mais il n'existe aucune donnée probante quant au bénéfice d'un traitement par rapport à un autre.

### Mésothéliome malin

Les mésothéliomes pleuraux sont liés à l'exposition à l'amiante, avec un pic de risque 30 à 35 ans après l'exposition initiale. Environ 50 % des patients chez lesquels un mésothéliome s'est développé ne donnent aucun antécédent d'exposition directe à l'amiante. D'autres facteurs possibles sont notamment la radiothérapie et le virus SV40. Le mésothéliome est généralement diagnostiqué entre les cinquième et septième décennies (âge médian, 60 ans), le cancer étant cinq fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes. Les symptômes communs sont l'essoufflement (60 %) et une gêne ou douleur dans la paroi thoracique (60 %). Les radiographies thoraciques révèlent souvent la présence d'un épanchement pleural unilatéral. La progression de la tumeur est généralement locale ; si des métastases à distance

viennent à se manifester, ce qui est rare, elles sont tardives. L'analyse cytologique du liquide pleural en vue du diagnostic est difficile et peut être erronée. Le diagnostic est habituellement fait par une biopsie, sous contrôle TDM ou par thoracoscopie, y compris par VATS si nécessaire. Plusieurs systèmes de classification ont été proposés, mais aucun n'a obtenu un consensus. Le traitement, qui dépend de l'étendue de la maladie, comprend la chirurgie (thoracoscopie avec sclérose, pleurectomie, pneumonectomie extrapleurale), la radiothérapie et, souvent, la chimiothérapie. Ces trois modalités, individuellement, n'ont pas amélioré sensiblement les taux de survie et la chimiothérapie n'a pas non plus contribué au contrôle des symptômes<sup>9</sup>. La multimodalité et des agents moléculaires ciblés sont en cours d'évaluation. Le mésothéliome reste une maladie mortelle, avec une survie médiane de 9 à 12 mois à partir du moment du diagnostic.

### Autres tumeurs pulmonaires

Les carcinomes de type glande salivaire comprennent le carcinome mucoépidermoïde et le carcinome adénoïde kystique. Ces tumeurs à croissance lente proviennent des glandes bronchiques. Elles représentent environ 0,2 % des cancers du poumon et sont habituellement traitées chirurgicalement.

Les sarcomes primitifs du poumon sont très rares et comprennent l'histiocytose fibreuse malin, le fibrosarcome, le léiomyosarcome, le rhabdomyosarcome, l'hémangioendothéliome épithélioïde, l'angiosarcome et le liposarcome. La chirurgie est le traitement primaire, mais la radiothérapie ou la chimiothérapie, ou les deux, peuvent être nécessaires, en fonction de la taille et du grade de la tumeur ainsi que des marges de la pièce opératoire (chapitre 28).

Les lymphomes primitifs du poumon représentent environ 0,3 % des cancers primitifs du poumon. Le type le plus commun est un lymphome de bas grade à petits lymphocytes. La chirurgie et la chimiothérapie (chapitre 10) sont les traitements habituels.

### Références

1. Maziak DE, Darling GE, Incullet RI, et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; **151** : 221–8.
2. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer : a randomized trial. *JAMA* 2010; **304** : 2245–52.

3. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatine vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; **352** : 2589–97.
4. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiothérapie plus chimiothérapie avec ou sans résection chirurgicale pour le stade III non-small cell lung cancer : a phase III randomized control trial. *Lancet* 2009; **374** : 379–86.
5. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatine plus gemcitabine with cisplatine plus pemetrexed in chemotherapy naïve patients with advanced-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26** : 3543–51.
6. Sandler A, Gray R, Perry M, et al. Paclitaxel-carboplatine alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; **355** : 2542–50.
7. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatine-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; **361** : 1–10.
8. Temel JS, Green JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; **363** : 733–42.
9. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, et al. Symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01) : a multicentre randomized trial. *Lancet* 2008; **371** : 1685–94.

### Lectures suggérées

- Cataldo VD, Gibbons DL, Pérez-Soler R, et al. Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Engl J Med* 2011; **364** : 947–55 *Ces inhibiteurs de l'activité de tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique sont utiles en cas de tumeur avancée.*
- Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer.* Version 3.2011 (CBNPC), version 1.2011 (CBPC). Disponible sur le site Internet du National Comprehensive Cancer Network at <http://www.nccn.org>. *Guide pratique des nouveaux traitements du cancer du poumon non à petites cellules.*
- NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer : two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010; **375** : 1267–77 *Dans deux méta-analyses, une chimiothérapie adjuvante a prolongé de 14 % la survie de patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules.*
- Ray M, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma : an update on biomarkers and treatment. *Chest* 2009; **136** : 888–96. *Revue concise des traitements actuels et futurs du mésothéliome pleural.*
- Tomaszek SC, Wigle DA. Pretreatment assessment for the optimal management of early-stage lung cancer. *Cancer J* 2001; **17** : 11–7. *Revue.*
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; **6** : 244–85. *Proposition d'une nouvelle classification.*
- van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009; **361** : 2221–9. *Après une TDM de dépistage négative, le risque de trouver un cancer pulmonaire lors d'une nouvelle TDM de dépistage était de 1/1000 à 1 an et 3/1000 à 2 ans.*

# Cancers de l'œsophage et de l'estomac

Anil K. Rustgi

(Chapitre 198, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## Cancers de l'œsophage

### ● Définition

L'œsophage est un organe tubulaire creux dont la principale fonction physiologique est de propulser, par des contractions, les aliments et les liquides dans l'estomac. La muqueuse est un épithélium pavimenteux stratifié qui recouvre la sous-muqueuse et le muscle; ce dernier est de type squelettique dans la section proximale et de type muscle lisse dans la moitié distale de l'œsophage. Les cancers de l'œsophage peuvent être classés grosso modo en épithéliaux et non épithéliaux, mais il existe aussi des tumeurs bénignes épithéliales appelées *papillomes épidermoïdes*. Les tumeurs épithéliales malignes sont classées en deux sous-types principaux : le cancer épidermoïde œsophagien (CEO) et l'adénocarcinome œsophagien (ACO) (tableau 17-1). Les anatomopathologistes distinguent encore d'autres types de tumeur dérivés de l'épithélium œsophagien : le carcinome épidermoïde verruqueux, le carcinome adénosquameux, le carcinome adénoïde kystique et le carcinome mucoépidermoïde. Les tumeurs bénignes non épithéliales sont les suivantes : léiomyome, tumeur à cellules

granuleuses, polype fibrovasculaire, hémangiome, lymphangiome, lipome et fibrome. Les tumeurs malignes non épithéliales comprennent des léiomyosarcomes et autres sarcomes, des carcinomes métastatiques (provenant du sein ou du poumon) et des lymphomes.

## Cancer épidermoïde de l'œsophage

### ● Épidémiologie

Le CEO est le type le plus commun des cancers de l'œsophage à travers le monde et représente une cause majeure de mortalité liée au cancer chez les hommes. Le CEO peut atteindre des taux allant jusqu'à 100 pour 100 000 habitants dans ce qui est souvent appelé la *ceinture de l'Asie centrale*, qui comprend les régions entourant la mer Caspienne, l'Iran, l'Inde et la Chine; d'autres régions à forte incidence sont certains pays méditerranéens et l'Afrique du Sud. Aux États-Unis, le CEO est plus fréquent chez les hommes afro-américains, 15,1 pour 100 000, que chez les hommes blancs, 2,9 pour 100 000. Dans l'ensemble, l'incidence du CEO est faible chez les hommes ou les femmes de moins de 50 ans; elle augmente avec l'âge.

Tableau 17-1 Facteurs de risque de cancer de l'œsophage

Cancer épidermoïde œsophagien
Tylosis palmoplantaire
Achalasie
Syndrome de Plummer-Vinson
Tabagisme
Alcool
Ingestion chronique d'alcalis
Infection par le virus du papillome humain
Radiolésions
Maladie cœliaque
Adénocarcinome de l'œsophage
Reflux acide gastro-œsophagien
Reflux biliaire
Obésité
Œsophage de Barrett

### Facteurs de risque

Les études des cancers, quels qu'ils soient, distinguent en général les formes héréditaires ou héritées des maladies sporadiques, ou apparemment aléatoires, liées à l'âge, à l'environnement ou à d'éventuelles altérations génétiques (voir tableau 17-1). Cependant, pour le CEO, la prédisposition héréditaire est extrêmement rare; elle comprend une affection desquamante appelée *tylosis palmoplantaire*, dans laquelle la desquamation affecte surtout les mains et les pieds, mais l'œsophage peut aussi être atteint. Une autre affection rare, le *syndrome de Plummer-Vinson* ou *syndrome de Paterson-Brown Kelly*, se caractérise par une glossite, des membranes œsophagiennes et une anémie ferriprive. Dans les deux affections, il est probable que l'inflammation chronique déclenche la cascade d'événements qui aboutissent au CEO.

La grande majorité des cas de CEO sont imputables à la cigarette ou à l'alcool, mais surtout à leur combinaison. Les deux exercent des effets délétères synergiques par leur contenu en divers produits chimiques cancérigènes comme des composés *N*-nitroso, des hydrocarbures aromatiques polycycliques et des amines aromatiques. Le risque relatif de CEO est de 6,2 chez ceux qui fument plus de 25 cigarettes par jour. Il faut une abstinence de près de 10 ans pour atténuer le risque. Les fumeurs qui consomment de la bière et du whisky multiplient de 10 à 25 fois le risque accru de développer un CEO. En fait, le type d'alcool et le mode de distillation joueraient un rôle essentiel. Dans le monde, les facteurs de risque de certaines zones endémiques seraient des carences en vitamines A, B<sub>12</sub>, C et E et acide folique ainsi qu'en certains minéraux (zinc, sélénium, molybdène). Toutes ces vitamines et tous ces minéraux exercent des effets antioxydants directs ou indirects, ces carences empêchant l'homéostasie et la régénération des épithéliums ainsi que des tissus.

L'achalasia est un autre facteur de risque de CEO. Il s'agit d'une affection due à une aganglionose (développement insuffisant de cellules neuroganglionnaires impliquées dans le péristaltisme du tractus digestif [NdT]) du plexus d'Auerbach. Les conséquences sont, entre autres, de la dysphagie, des douleurs thoraciques et une perte de poids. Le CEO peut se manifester 10 à 20 ans après le diagnostic d'achalasia. Le mode de vie et les facteurs environnementaux qui prédisposent au CEO favorisent également le développement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou (chapitre 15). Ces deux cancers peuvent donc survenir en même temps ou l'un après l'autre (synchrones ou asynchrones). Dans différentes parties du monde, le CEO est également associé à une sténose œsophagienne chronique due à l'ingestion accidentelle de soude, à la consommation de maté (infusion chaude de feuilles de l'arbre yerba maté), à la maladie coeliaque, au papillomavirus humain et à des expositions aux rayonnements.

### ● Physiopathologie

Le développement d'un CEO à partir de l'épithélium pavimenteux normal passe par une phase de dysplasie épidermoïde. Le début, la progression et les métastases sont associés à diverses altérations génétiques : la sur-expression d'oncogènes comme le *récepteur du facteur de croissance épidermique* et la *cycline D1* et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs tels que *TP53*, *p16INK4A* et la *cadhérine E*. La fréquence de ces changements varie considérablement selon les études, mais les altérations oncogéniques semblent généralement survenir de manière précoce au cours de la dysplasie et au début du CEO, alors que l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs semble tardive tant dans le cancer primitif que dans les métastases. Du point de vue génomique, le facteur de transcription SOX-2, qui contribue à la capacité de pluripotence des cellules somatiques, s'est avéré jouer un rôle important dans la pathogénie du CEO, l'expression du gène correspondant étant, en effet, fortement amplifiée. Ces dernières années, la capacité de modéliser le CEO in vitro et in vivo a permis de grands progrès grâce à la mise au point de procédés de culture organoty-

pique tridimensionnelle et des expériences, chez la souris, de xénogreffe et d'ingénierie génétique.

### ● Manifestations cliniques

#### Symptômes et signes

En général, la dysplasie épidermoïde œsophagienne ne suscite pas de symptômes. En revanche, le CEO, qui a une prédilection pour la moitié supérieure de l'œsophage, peut causer de la dysphagie, de l'odynophagie, une douleur thoracique typique ou atypique, des saignements gastro-intestinaux, des nausées, des vomissements, une perte de poids et de la malnutrition. Le CEO peut métastaser dans les ganglions lymphatiques locaux, les poumons, le foie et les os. Selon l'étendue de la maladie métastatique, celle-ci peut provoquer des douleurs osseuses, de la dyspnée ou des signes d'insuffisance hépatique, par exemple un ictère.

#### Examen clinique

Il faut détecter les signes de malnutrition, des altérations capillaires, cutanées et du lit des ongles. La perte de poids s'accompagne d'atrophie musculaire et peut mener à la cachexie. Des adénopathies peuvent être palpées dans les régions supraclaviculaires et antérieures du cou. Des métastases hépatiques sont des causes possibles d'hépatomégalie et de troubles hépatiques.

#### Examens de laboratoire

La maladie chronique et des saignements latents du tractus gastro-intestinal supérieur peuvent entraîner une anémie ferriprive progressive. Des vomissements sont susceptibles de causer une alcalose métabolique, tandis qu'une déshydratation peut être responsable d'hypernatrémie. Les métastases hépatiques peuvent perturber tant les tests de fonction cellulaire que d'élimination biliaire. On ne dispose pas de marqueurs spécifiques du CEO, mais un taux élevé de l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) peut faciliter le diagnostic ou est un signe de récurrence de la maladie après traitement.

### ● Diagnostic

Le transit œso-gastro-duodéal (TOGD) est utile pour le diagnostic de CEO. La radiographie montre un défaut de remplissage à hauteur de la tumeur ou un ralentissement du transit du baryum par obstruction luminale. Cependant, le diagnostic définitif est posé par endoscopie digestive haute avec prélèvement de biopsies pour la confirmation par histopathologie et peut-être immunohistochimie, qui met en évidence des cytokératines associées à la prolifération et à la différenciation. Le CEO peut envahir des ganglions lymphatiques locaux, qui sont détectés plus facilement par échographie endoscopique ; au besoin, des aspirations par cytoponction fourniront des échantillons pour la cytopathologie. La tomodynamométrie (TDM) thoracique et abdominale sert à la recherche de métastases. La scintigraphie osseuse peut être utile chez les patients qui souffrent de douleur osseuse. La tomographie par émission de positons (TEP) est de plus en plus utilisée, mais on ne dispose pas de lignes directrices pour son application en routine. L'ensemble de ces démarches diagnostiques permet également la stadification des CEO (tableau 17-2), ce qui est essentiel pour le choix des options thérapeutiques.

**Tableau 17-2 Système de stadification TNM pour le cancer de l'œsophage (American Joint Committee on Cancer Criteria)**

Tumeur primitive (T)*	
TX	La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Dysplasie de haut grade <sup>†</sup>
T1	La tumeur envahit la lamina propria, la muscularis mucosae ou la sous-muqueuse
T1a	La tumeur envahit la lamina propria ou la muscularis mucosae
T1b	La tumeur envahit la sous-muqueuse
T2	La tumeur envahit la couche musculaire
T3	La tumeur envahit l'adventice
T4	La tumeur envahit des structures adjacentes
T4a	Tumeur résécable envahissant la plèvre, le péricarde ou le diaphragme
T4b	Tumeur non résécable envahissant d'autres structures adjacentes, comme l'aorte, un corps vertébral, la trachée, etc.
* (1) Il faut au moins enregistrer la dimension maximale de la tumeur et (2) des tumeurs multiples nécessitent le suffixe T(m). † Une dysplasie de haut grade comprend tous les épithéliums néoplasiques non invasifs qui étaient autrefois appelés carcinomes in situ.	
Ganglion lymphatique (N)*	
NX	Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase dans les ganglions régionaux
N1	Métastases dans 1 à 2 ganglions régionaux
N2	Métastases dans 3 à 6 ganglions régionaux
N3	Métastases dans 7, ou plus, ganglions régionaux
* Il faut enregistrer le nombre total de ganglions (ou nœuds) testés et le nombre total de ganglions contenant des métastases.	
Métastases distantes (M)	
MX	Les métastases ne peuvent pas être évaluées
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance
Source : AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York : Springer-Verlag; 2010.	

## Traitement

### Traitement chirurgical

La chirurgie est la pierre angulaire du traitement à visée curative. Les progrès techniques ont permis de réduire tant la mortalité opératoire que la morbidité postopératoire. La résection peut être effectuée par voie transthoracique ou transhiatale; l'ablation peut être radicale, c'est-à-dire en bloc. Selon l'emplacement du CEO, l'œsophagectomie est totale ou partielle. Pour remplacer le segment réséqué, on peut recourir à une partie du jéjunum ou du côlon.

Certains patients sélectionnés peuvent bénéficier d'une œsophagectomie mini-invasive.

### Traitement médical

Selon le stade, la radiochimiothérapie peut être préopératoire (néoadjuvante) ou postopératoire (adjuvante).

Une étude dans laquelle les patients ont été randomisés pour être traités par chirurgie seule ou par chirurgie plus chimiothérapie postopératoire à base de 5-fluorouracile et d'acide folinique avec radiothérapie concomitante a montré que la médiane de survie était de 36 mois dans le groupe adjuvant contre 26 mois dans le groupe chirurgie seule, les taux de survie à 3 ans étant respectivement de 50 % contre 40 %.

### Pronostic

Pour un CEO traité, la survie à 5 ans dépend du stade et des traitements décrits ci-dessus. Pour les stades T1 et T2 sans adénopathie, la chirurgie seule peut être curative dans plus de 60 % des cas. En cas de métastases, le traitement est palliatif et comprend différentes mesures : la pose par endoscopie d'une endoprothèse extensible pour ouvrir la lumière obstruée et permettre le passage des aliments, la livraison des aliments dans l'estomac en aval de la lésion par une gastrostomie endoscopique percutanée, la nutrition parentérale totale, le contrôle de la douleur et la chimiothérapie systémique.

## Adénocarcinome de l'œsophage

### Épidémiologie

L'ACO touche davantage les Blancs que les Afro-Américains et les hommes beaucoup plus que les femmes (3:1 à 5,5:1) et l'incidence augmente après 40 ans. L'incidence ajustée pour l'âge est, par année, de 1,3 pour 100 000. Nous traiterons de l'ACO comme une entité distincte des adénocarcinomes œsogastriques (OG) (cancers de la jonction OG) et des adénocarcinomes du cardia, bien que certains tendent à traiter ces trois entités comme un tout. Cela étant dit, l'incidence de l'ACO est en forte augmentation dans les pays développés, en particulier aux États-Unis (de 4 à 10 % par an) ainsi que dans le nord et l'ouest de l'Europe.

### Étiologie

L'obésité (centrale) est un facteur de risque important pour l'ACO. Cela peut être lié à des facteurs mécaniques qui favorisent les reflux acides gastro-œsophagiens (RGO) ou à la libération de cytokines inflammatoires et d'adipokines qui agissent sur l'œsophage, ou à l'action combinée des deux mécanismes. Il est bien établi que le syndrome appelé « œsophage de Barrett » (OB) prédispose à l'ACO. Dans l'OB, l'épithélium pavimenteux stratifié normal est remplacé, dans la partie distale de l'œsophage à partir de la jonction OG et selon un gradient distoproximal, par un épithélium qui ressemble à celui de l'intestin grêle (métaplasie). Il a été démontré que l'OB est, lui aussi, favorisé par le RGO, mais aussi par le mélange de bile et de suc gastrique. La sclérodémie prédispose également à l'OB. Un petit sous-groupe de patients atteints d'OB peut évoluer vers l'ACO par étapes successives de dysplasies de bas puis de haut grade. Sur

441 patients atteints d'OB, 55 cas d'ACO surviendraient par an; le risque de transformation maligne serait donc 125 fois plus élevé que dans la population générale.

### ● Physiopathologie

L'OB, ou métaplasie intestinale incomplète, consiste en la différenciation de l'épithélium œsophagien normal en un épithélium ressemblant à celui de l'intestin grêle avec des entérocytes cylindriques et des cellules caliciformes sécrétrices, mais sans cellules de Paneth ni cellules endocrines, d'où la qualification d'incomplète. En soi, la métaplasie de l'OB ne peut pas devenir un ACO. Mais, après avoir évolué vers une dysplasie et, de là, en une forme de haut grade, le risque de se transformer en ACO est réel. Dans l'OB, la cytométrie en flux montre des anomalies dans la ploïdie de l'ADN; la signalisation du récepteur du facteur de croissance épidermique est également perturbée à la suite d'altérations de gènes comme *TP53* et *p16INK4A*. On note aussi une instabilité des microsatellites. Les analyses génomiques complètes révèlent des gains et des pertes de régions chromosomiques qui pourraient conduire à l'identification de gènes connus ou jusqu'alors inconnus qui jouent un rôle essentiel dans la pathogénie de l'ACO.

### ● Manifestations cliniques

#### Symptômes et signes

On estime que 5 à 15 % des patients atteints de RGO peuvent développer un OB, mais de telles études de population sont difficiles à poursuivre parce que des millions de personnes souffrent de RGO, et la plupart de celles-ci ne subissent pas d'endoscopie digestive haute. Les patients atteints d'OB ne se plaignent pas nécessairement de symptômes liés au RGO. Le RGO chronique avec un OB peut s'accompagner de sténoses œsophagiennes distales. En cas d'ACO, les patients peuvent souffrir de dysphagie, d'odynophagie, d'hémorragie digestive, de douleurs thoraciques, de nausées, de vomissements, de satiété précoce, de perte de poids et de malnutrition.

#### Examen clinique

L'examen du patient peut révéler des signes compatibles avec la malnutrition et la perte de poids. Des adénopathies doivent être recherchées et une hépatomégalie est possible. Les syndromes paranéoplasiques sont rares en cas d'ACO (ainsi qu'avec le CEO), par opposition au cancer bronchique non à petites cellules ou à l'adénocarcinome pancréatique. Néanmoins, il est important de s'assurer que l'ACO n'est pas confondu avec une pathologie bénigne comme un trouble primitif de la motilité œsophagienne.

#### Examens de laboratoire

Les patients atteints d'ACO peuvent souffrir d'anémie ferriprive et de troubles métaboliques; des anomalies des enzymes hépatiques peuvent être la conséquence des métastases. Le taux de CEA, comme marqueur tumoral sérologique, peut être élevé.

### ● Diagnostic

Un transit baryté peut conduire à la suspicion d'OB et contribuer au diagnostic de masses luminales compatibles

avec un ACO dans l'œsophage distal. Cependant, c'est l'endoscopie digestive haute qui est la plus utile. Elle montrera une muqueuse de couleur saumon à la jonction OG avec des projections dirigées vers le haut. Selon l'étendue de l'OB, on distingue un type à *segment court* ( $\leq 3$  cm) et un type à *segment long* ( $> 3$  cm). Cette distinction est importante car un OB à segment long expose davantage à l'ACO que celui à segment court. Sachant que la muqueuse œsophagienne normale est plus de teinte rose pâle, on peut distinguer les deux types d'épithéliums; cependant, il ne faut pas confondre l'OB avec la muqueuse gastrique du cardia à la jonction OG. Avec cela à l'esprit, des biopsies endoscopiques de la muqueuse de la région de l'OB (avec des biopsies de contrôle de l'œsophage normal et du cardia gastrique) sont nécessaires pour le diagnostic histopathologique. L'œsophagite due aux reflux peut conduire à une déformation nucléaire et rendre difficile l'identification de la dysplasie. C'est pourquoi, avant de répéter les biopsies, il faut supprimer la production d'acide par un inhibiteur de la pompe à protons pendant 6 à 8 semaines.

Pour le patient atteint d'OB, une endoscopie haute doit être répétée tous les 2 à 3 ans, alors que celle-ci est nécessaire tous les 6 à 12 mois en cas de dysplasie de bas grade. Si elle est de haut grade et correctement évaluée par l'anatomopathologiste, elle peut nécessiter une confirmation. Ensuite, le risque de manquer un ACO contigu justifie une intervention chirurgicale ou médicale (ablation par radiofréquence ou résection endoscopique de muqueuse, dite mucoséctomie). L'échographie endoscopique peut permettre de distinguer dysplasie de haut grade et ACO.

### Traitement

En termes de chirurgie, les principes sont très similaires à ceux appliqués au CEO. Des données probantes confirment l'efficacité de la radiochimiothérapie adjuvante pour les ACO, la survie médiane étant de 27 mois pour la chirurgie seule contre 36 mois pour la chirurgie plus une radiochimiothérapie adjuvante. Le pronostic global pour l'ACO n'est pas très différent de celui du CEO. Les options de traitement de l'OB, l'affection prédisposant le plus à l'ACO, ont connu une croissance spectaculaire. Initialement, la thérapie photodynamique a été accueillie avec faveur. Cependant, pour les patients qui ne sont pas candidats à l'intervention chirurgicale en raison de comorbidités, une mucoséctomie et l'ablation par radiofréquence<sup>1</sup> sont des options crédibles, en particulier pour les dysplasies de haut grade liées à l'OB ou pour l'OB associé à un ACO intramuqueux.

## Néoplasmes de l'estomac

### ● Définition

Les néoplasmes gastriques sont principalement malins, et près de 90 à 95 % de ces tumeurs sont des adénocarcinomes. Des cancers moins fréquemment observés sont les lymphomes, en particulier les lymphomes non hodgkiniens et les sarcomes, comme le léiomyosarcome. Les néoplasmes

bénins comprennent les léiomyomes, les tumeurs carcinoïdes et les lipomes.

## Adénocarcinome de l'estomac

### ● Épidémiologie

La grande variation géographique de l'incidence du cancer de l'estomac à travers le monde indique clairement que les facteurs environnementaux influencent la carcinogenèse gastrique. La confirmation est fournie par l'effet de l'émigration de gens quittant une région à haut risque pour résider dans une zone à faible risque. Par exemple, des sujets japonais sont venus vivre à Hawaï et au Brésil et leur propension à développer un adénocarcinome gastrique a chuté, probablement en raison de l'adoption du mode de vie local et de l'exposition à des facteurs environnementaux différents.

Jusqu'au milieu des années 1980, l'adénocarcinome gastrique était le cancer le plus répandu dans le monde, et il reste extrêmement fréquent chez les hommes de certaines régions, comme les zones tropicales de l'Amérique du Sud, certaines parties des Caraïbes et l'Europe de l'Est. Quel que soit le sexe, il reste l'un des cancers les plus fréquents au Japon et en Chine.

Alors que dans les années 1930, l'adénome gastrique était le cancer le plus répandu aux États-Unis, l'incidence annuelle a diminué de façon constante. Désormais, l'incidence annuelle est inférieure à 20 000 nouveaux cas par an. Cependant, bien que l'incidence de l'adénocarcinome de la partie distale de l'estomac ait diminué, celle du cancer de la partie proximale et de l'adénocarcinome œsogastrique n'a cessé d'augmenter aux États-Unis, un résultat qui pourrait refléter des différences dans les facteurs pathogènes. En général, le cancer gastrique se développe entre les âges de 50 et 70 ans ; il est rare avant l'âge de 30 ans et il est deux fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes. La survie à 5 ans est inférieure à 20 %.

### Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque de développement d'un adénocarcinome gastrique, on peut distinguer ceux qui sont liés à l'environnement, à la génétique ou à des affections prédisposantes (tableau 17-3). Par exemple, l'infection à *Helicobacter pylori* est significativement plus fréquente chez les patients atteints de cancer gastrique que dans des groupes témoins appariés. Les études épidémiologiques de populations à haut risque ont également suggéré que des agents génotoxiques comme les composés *N*-nitroso contribuent à la tumorigenèse gastrique. Les composés *N*-nitrosés peuvent être formés dans l'estomac humain par nitrosation des nitrates ingérés, qui sont des constituants communs de l'alimentation. Des concentrations élevées de nitrates dans le sol et l'eau potable ont été observées dans les régions où la mortalité liée au cancer de l'estomac est élevée. La gastrite atrophique, avec ou sans métaplasie intestinale, est associée au cancer gastrique, en particulier dans les zones endémiques. L'anémie pernicieuse augmente nettement le risque de cancer gastrique. La gastrite atrophique et le cancer gastrique ont certains facteurs de risque environnementaux communs. Il est probable que la gastrite atrophique et la métaplasie intestinale représentent des étapes intermédiaires menant au cancer gastrique. L'achlorhydrie liée à l'infection par

Tableau 17-3 Affections associées au cancer gastrique ou facteurs qui y prédisposent

Environnement
Infection à <i>Helicobacter pylori</i>
Alimentaire : excès de sel (aliments salés, marinés), nitrates/nitrites, glucides ; carence en fruits frais, légumes, vitamines A et C, réfrigération
Faible statut socioéconomique
Tabagisme
Génétique
Cancer gastrique familial (rare)
Associé au cancer colorectal héréditaire sans polypose
Groupe sanguin A
Affections prédisposantes
Gastrite chronique, en particulier gastrite atrophique avec ou sans métaplasie intestinale
Anémie pernicieuse
Métaplasie intestinale
Polypes adénomateux gastriques (> 2 cm)
Moignons postgastrectomie
Dysplasie épithéliale gastrique
Maladie de Ménétrier (gastropathie hypertrophique)
Ulcère gastroduodéal chronique

*H. pylori*, à l'anémie pernicieuse ou à d'autres causes favorise la croissance des bactéries capables de transformer les nitrates en nitrites. La nitrosamine *N*-méthyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine s'avère un inducteur puissant de l'adénocarcinome de l'estomac glandulaire du rat. Cependant, la plupart des patients atteints de gastrite atrophique ne développent pas de cancer de l'estomac, ce qui suggère que ni la gastrite atrophique, ni l'achlorhydrie ne sont les seuls responsables.

Les ulcères gastriques bénins ne semblent pas prédisposer les patients à un cancer gastrique. Cependant, les patients qui ont un moignon gastrique après gastrectomie subtotale pour lésions bénignes ont un risque relatif accru de cancer gastrique de 1,5 à 3, 15 à 20 ans après la chirurgie.

### ● Physiopathologie

Selon la classification de Lauren, les adénocarcinomes gastriques peuvent être répartis en deux types : intestinal et diffus. En général, le type intestinal est localisé dans la partie distale, associé à des ulcérations et souvent précédé par des lésions précancéreuses ; son incidence aux États-Unis est en baisse. En revanche, le type diffus consiste en un épaississement généralisé de l'estomac, en particulier dans le cardia ; il touche souvent des patients jeunes. Il peut se manifester sous forme de linite, c'est-à-dire un estomac non extensible avec absence de plis et un rétrécissement de la lumière, la cause étant une infiltration de la paroi gastrique par la tumeur. Les cancers gastriques de type diffus contiennent des cellules productrices de mucine. Un lymphome (chapitre 10), une tuberculose, une syphilis et une amylose (chapitre 13) peuvent aussi entraîner une linite plastique. En général, l'adénocarcinome diffus a le plus mauvais pronostic.

L'histopathologie du cancer gastrique se concentre avant tout sur le degré de différenciation, l'invasion à travers la paroi gastrique, l'envahissement ganglionnaire et la présence ou l'absence de cellules en bague à chaton au sein

de la tumeur elle-même. Un type particulier de lésion est la masse polypoïde, qui peut être difficile à distinguer d'un polype bénin. Le cancer gastrique précoce, une affection qui n'est pas rare au Japon et qui a un pronostic relativement favorable, se compose de lésions superficielles avec ou sans envahissement ganglionnaire.

L'hypothèse principale expliquant comment *H. pylori* prédispose au cancer de l'estomac est l'induction d'une réponse inflammatoire, dans laquelle l'interleukine-1 $\beta$  jouerait un rôle crucial. Une infection chronique par *H. pylori* conduit également à une gastrite atrophique chronique avec achlorhydrie. Celle-ci, à son tour, favorise la croissance de bactéries qui peuvent convertir les nitrates présents dans l'alimentation en nitrites. Ces derniers, en combinaison avec des facteurs génétiques, favorisent une prolifération cellulaire anormale, des mutations génétiques et finalement un cancer. Dans un modèle murin de cancer de l'estomac, l'infection à *H. pylori* pourrait jouer un rôle dans le recrutement de cellules souches médullaires qui faciliteraient la carcinogénèse gastrique. Actuellement, l'utilisation de substances cancérigènes ou des manipulations génétiques fournissent des modèles animaux qui ont les caractéristiques essentielles de l'adénocarcinome gastrique.

### ● Génétique

Il est clair que des facteurs génétiques jouent un rôle dans le cancer gastrique. Par exemple, le groupe sanguin A est associé à une incidence plus élevée, même dans les zones non endémiques. Un triplement du risque a été trouvé chez des parents au premier degré de patients atteints de cancer gastrique. En outre, bien que rares, les mutations germinales ou héritées du gène de la E-cadhérine ont été décrites dans le cancer gastrique diffus héréditaire, qui est observé chez des patients jeunes. En outre, en cas de cancer colorectal héréditaire sans polypose de type II (chapitre 18), les patients ont des cancers hors du côlon, notamment un cancer gastrique.

Il semble maintenant que plusieurs mécanismes génétiques jouent un rôle important dans le cancer gastrique : l'activation d'oncogènes, l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur et l'instabilité des microsatellites. Par exemple, la perte d'hétérozygotie du gène *APC* (polypose adénomateuse familiale) a été observée dans les cancers gastriques. Le produit du gène suppresseur de tumeur *p53* régule le cycle cellulaire à la transition de phase G<sub>1</sub>-S et intervient probablement dans la réparation de l'ADN et l'apoptose (mort cellulaire programmée). Le gène *p53* est muté non seulement dans le cancer gastrique, mais aussi dans les lésions précancéreuses gastriques, une constatation qui suggère que la mutation du gène *p53* est un événement précoce dans la carcinogénèse gastrique. Des altérations des microsatellites, qui consistent en une instabilité des répétitions de dinucléotides, ont été initialement identifiées dans le cancer colorectal héréditaire sans polypose ; on les retrouve fréquemment dans les cancers gastriques sporadiques. Des mutations géniques peuvent s'accumuler à la suite de l'instabilité des microsatellites.

### ● Manifestations cliniques

#### Symptômes et signes

Aux premiers stades, le cancer gastrique est souvent asymptomatique ou ne cause que des symptômes non spécifiques, ce qui rend le diagnostic précoce difficile. Plus tard, les symptômes sont des ballonnements, de la dysphagie, une douleur épigastrique ou une satiété précoce. Cette sensation ou des vomissements peuvent suggérer une obstruction partielle à la vidange gastrique, bien que des troubles de la motilité gastrique puissent contribuer aux vomissements chez des patients sans obstruction. Environ un quart des patients souffrent de douleur épigastrique, qui rappelle celle causée par l'ulcère gastroduodénal, mais chez la plupart, la douleur n'est pas soulagée par la nourriture ou des antiacides. Une douleur qui irradie dans le dos peut indiquer que la tumeur a pénétré dans le pancréas. Lorsque la dysphagie est associée à un cancer gastrique, elle indique une tumeur gastrique proche de la jonction OG ou située dans le fundus.

Le cancer de l'estomac entraîne parfois des saignements et, donc, une anémie responsable de faiblesse, de fatigue et de malaise, ainsi que des complications cardiovasculaires et cérébrales plus graves. Une perforation est rare. Le cancer gastrique métastatique au foie peut entraîner des douleurs dans le quadrant supérieur droit, de l'ictère et de la fièvre. Des métastases pulmonaires peuvent causer de la toux, du hoquet et une hémoptysie. La carcinose péritonéale peut conduire à une ascite maligne qui ne répond pas aux diurétiques. Des métastases osseuses sont également possibles.

#### Examen clinique

Dans les premiers stades du cancer gastrique, l'examen physique peut être banal. Aux stades ultérieurs, les patients deviennent cachectiques, et une masse épigastrique peut être palpée. Une métastase dans le foie peut causer une hépatomégalie avec ictère et ascite. Une splénomégalie peut être la conséquence d'un envahissement de la veine splénique ou de la veine porte. Une atteinte des ganglions lymphatiques de la région supraclaviculaire gauche est appelée *ganglion de Virchow* ; celui du ganglion périombilical est appelé *ganglion de Sœur Marie-Joseph*. Le test de sang occulte fécal peut être positif. Une métastase ovarienne est appelée tumeur de Krukenberg.

Les syndromes paranéoplasiques peuvent précéder ou se manifester en même temps que le cancer gastrique. En voici quelques exemples : le syndrome de Trousseau (chapitre 6) est une thrombophlébite superficielle migratoire récurrente suggestive d'un état d'hypercoagulabilité ; l'acanthosis nigricans (voir fig. 6-1 au chapitre 6) est caractérisé par des taches cutanées surélevées et hyperpigmentées dans les zones de flexion, le cou, les aisselles, l'aîne et les muqueuses ; une neuromyopathie peut impliquer des voies sensorielles et motrices, et des syndromes du système nerveux central se manifestent par de l'ataxie et des troubles de la conscience (chapitre 6).

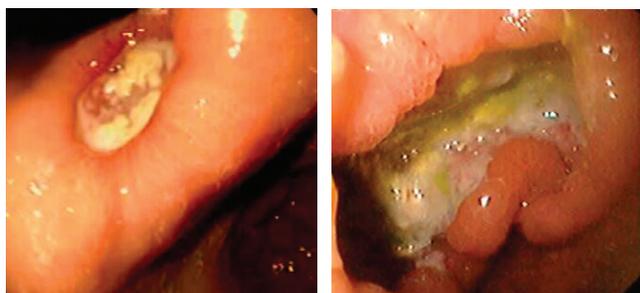
### Examens de laboratoire

Les examens de laboratoire peuvent révéler une anémie ferriprive. Une anémie hémolytique microangiopathique a été signalée. Des anomalies dans les tests hépatiques indiquent généralement une maladie métastatique. L'hypoalbuminémie est un signe de malnutrition. Une entéropathie exsudative est rare mais peut être observée dans la maladie de Ménétrier, une autre maladie précancéreuse. Les résultats de tests sérologiques, tels que ceux pour le CEA et le CA 72.4, peuvent être anormaux. Bien que ces tests ne soient pas recommandés pour le diagnostic initial, ils peuvent être utiles pour le suivi après résection chirurgicale.

### ● Diagnostic

La précision diagnostique de l'endoscopie haute avec biopsie et examen cytologique approche 95 à 99 % pour les deux types de cancer de l'estomac. Le cancer peut se présenter comme une petite ulcération de la muqueuse, un polype ou une masse (fig. 17-1). Chez certains patients, l'ulcération gastrique peut d'abord être remarquée lors d'un transit baryté gastro-intestinal supérieur. Un ulcère gastrique bénin est identifié par sa surface lisse et sa base régulière, alors qu'un ulcère malin se reconnaît à ses bords massifs et à l'irrégularité des plis irréguliers et de la base. Bien que ces caractéristiques et d'autres signes radiographiques aient contribué jadis à la distinction entre les tumeurs bénignes et malignes, une endoscopie digestive haute avec biopsie et examen cytologique est obligatoire chaque fois qu'un ulcère gastrique est visible en radiographie, même si l'ulcère paraît bénin.

La stadification du cancer gastrique et, parfois, le diagnostic ont été grandement facilités par l'avènement de l'échographie endoscopique (tableau 17-4). L'étendue de la tumeur, y compris l'invasion de la paroi gastrique et des ganglions lymphatiques locaux, peut être évaluée par cette technique (fig. 17-2); elle fournit des informations complémentaires à celles obtenues par la TDM. Cette échographie peut guider les cytoponctions des ganglions suspects. Une TDM du thorax, de l'abdomen et du pelvis est nécessaire pour la détection d'une invasion éventuelle des ganglions et d'organes extragastriques (notamment les poumons et le foie). Dans certains centres, la stadification



**Fig. 17-1.** Ulcère gastrique bénin (à gauche) et malin (à droite). Noter les bords hirsutes, épaissis et surplombant du cancer. (Remerciements au Dr Pankaj Jay Pasricha.)

du cancer gastrique comprend une scintigraphie osseuse en raison de la propension de cancer de l'estomac à métastaser dans les os.

**Tableau 17-4** Stadification TNM du cancer de l'estomac

Tumeur primitive (T)	
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ : tumeur intraépithéliale sans invasion de la lamina propria
T1	La tumeur envahit la lamina propria, la muscularis mucosae ou la sous-muqueuse
T1a	La tumeur envahit la lamina propria ou la muscularis mucosae
T1b	La tumeur envahit la sous-muqueuse
T2	La tumeur envahit la couche musculaire*
T3	La tumeur pénètre dans le tissu conjonctif sous-séreux sans invasion du péritoine viscéral ou des structures adjacentes <sup>†</sup>
T4	La tumeur envahit la séreuse (péritoine viscéral) ou des structures adjacentes <sup>‡</sup>
T4a	La tumeur envahit la séreuse (péritoine viscéral)
T4b	La tumeur envahit des structures adjacentes
Ganglions lymphatiques régionaux (N)	
NX	Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase dans les ganglions régionaux <sup>§</sup>
N1	Métastase dans 1 à 2 ganglions régionaux
N2	Métastase dans 3 à 6 ganglions régionaux
N3	Métastase dans 7, ou plus, ganglions régionaux
N3a	Métastase dans 7 à 15 ganglions régionaux
N3b	Metastase dans 16, ou plus, ganglions régionaux
Métastases (M) à distance	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance

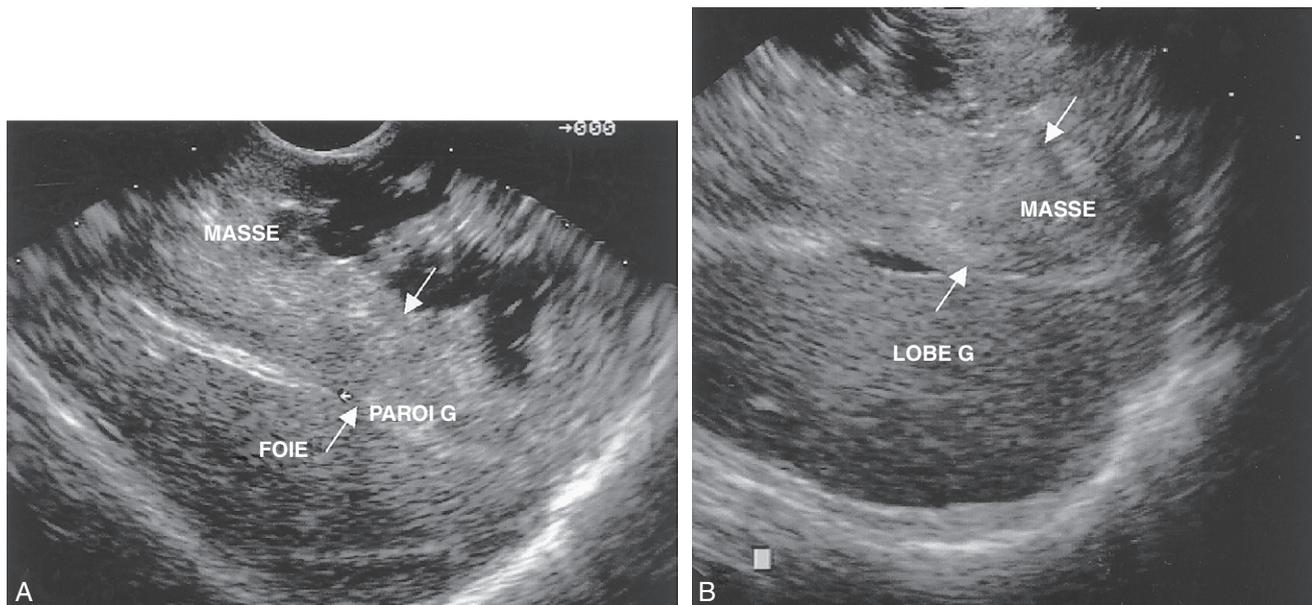
\* Note : Une tumeur peut pénétrer dans la musculature avec extension dans les ligaments gastrocoliques ou gastrohépatiques, ou dans le grand ou petit omentum (épiploon), sans perforation du péritoine viscéral couvrant ces structures. Dans ce cas, la tumeur est classée T3. S'il y a perforation du péritoine viscéral couvrant les ligaments gastriques ou l'omentum, la tumeur doit être classée T4.

† Les structures adjacentes de l'estomac sont la rate, le côlon transverse, le foie, le diaphragme, le pancréas, la paroi abdominale, les glandes surrénales, les reins, l'intestin grêle et le rétropéritoine.

‡ L'extension intrapariétale dans le duodénum ou l'œsophage est stadifiée sur la base de la profondeur de la plus grande invasion dans n'importe lequel de ces sites, y compris l'estomac.

§ Note : La désignation pN0 devrait être utilisée si tous les ganglions lymphatiques examinés sont négatifs, quel que soit le nombre total prélevé et examiné.

Source : AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York : Springer-Verlag, 2010.



**Fig. 17-2. Masse gastrique.** Écho-endoscopie montrant en (A) une grande masse gastrique qui comprime le foie et la paroi vésiculaire. La vue différente, en (B), montre le lobe gauche du foie.

## Traitement

### Traitement chirurgical

La seule chance de guérison du cancer gastrique reste la résection chirurgicale, ce qui n'est possible que dans 25 à 30 % des cas. Si la tumeur est limitée à l'estomac distal, une gastrectomie subtotale est réalisée avec résection des ganglions lymphatiques dans le hile hépatique et dans la tête du pancréas. En revanche, les tumeurs de la partie proximale requièrent une gastrectomie totale pour que la marge soit suffisante et pour que les ganglions soient éliminés; la résection s'étend souvent à la partie distale du pancréas et à la rate. Les taux de mortalité et de morbidité liés à cette intervention sont importants. L'ajout d'une dissection des ganglions para-aortiques n'améliore pas la survie. Même si une résection curative n'est pas possible en raison de métastases, une excision gastrique limitée peut être nécessaire en cas d'hémorragie excessive ou d'obstruction. Si le cancer récidive dans le moignon gastrique, une résection limitée peut encore être nécessaire à titre de soin palliatif. Dans les deux types de cancer gastrique, la plupart des rechutes surviennent localement ou dans la région proche de la tumeur d'origine.

### Traitement médical

L'adénocarcinome gastrique est l'un des rares cancers gastro-intestinaux un peu plus sensibles à la chimiothérapie<sup>2</sup>. Chez les patients atteints de cancer gastrique qui subissent une gastrectomie et un curage ganglionnaire étendu à visée curative, l'agent S-1 (fluoropyrimidine en prise orale de 80 mg par jour) améliore de 70 à 80 % la survie à 3 ans. Une cure dure 4 semaines avec ensuite 2 semaines de repos; elle débute dans les 6 semaines après la chirurgie et doit être répétée pendant 1 an<sup>3</sup>. Une chimiothérapie avec la combinaison épiprubine, cisplatine et fluorouracile, à la fois en préopératoire et postopératoire,

améliore la survie à 5 ans de 23 à 36 % chez les patients atteints de cancer gastrique résécable<sup>4</sup>. De même, la combinaison de la chimiothérapie (fluorouracile et acide folinique) avec une radiothérapie s'est avérée améliorer la survie médiane de 27 mois à 36 mois par rapport à la chirurgie seule chez des patients atteints d'un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction œsogastrique<sup>5</sup>.

Un seul agent de chimiothérapie, qui fournit des taux de réponse partielle de 20 à 30 %, est réservé aux patients dont l'état général est faible. Les associations thérapeutiques qui peuvent donner des taux de réponse partielle de 35 à 50 % sont les suivants : le traitement ECF, qui est le plus populaire en Europe (épiprubine, 50 mg/m<sup>2</sup> au jour 1; cisplatine, 60 mg/m<sup>2</sup> au jour 1; 5-fluorouracile, 200 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion continue au moyen d'un dispositif d'accès veineux central [DAVC] tout au long du traitement, tous les 21 jours pour huit cures au maximum); le traitement FC (5-fluorouracile en perfusion, 1000 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 4 jours; le cisplatine, de 75 à 100 mg/m<sup>2</sup> au jour 1, toutes les 4 semaines); ou le traitement TCF (docétaxel [Taxotère®], 75 mg/m<sup>2</sup> au jour 1; cisplatine, 75 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 et le 5-fluorouracile, 750 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours, toutes les 3 semaines); ou la capécitabine plus cisplatine. Un essai randomisé d'une triple chimiothérapie contre un cancer œsogastrique avancé a montré que la capécitabine orale est au moins aussi efficace que les perfusions de fluorouracile et que l'oxaliplatine (qui ne nécessite pas d'hydratation) est au moins aussi efficace, quant à la survie globale, que le cisplatine (qui nécessite une hydratation)<sup>6</sup>. Le trastuzumab (8 mg/kg par voie intraveineuse une fois, puis à 6 mg/kg toutes les 3 semaines) peut allonger la survie de 11,1 mois à 13,8 mois chez des patients atteints d'un cancer HER2-positif avancé de l'estomac ou de la

jonction œsogastrique<sup>7</sup>. La radiothérapie seule est inefficace; en général, elle est réservée à des soins palliatifs pour arrêter une hémorragie, lever une obstruction ou atténuer la douleur. Les thérapies géniques et immunitaires sont encore limitées à des expériences sur modèles animaux.

### Méthodes générales

Dans la prise en charge d'un patient atteint de cancer gastrique, il est implicite qu'il convient de porter une attention méticuleuse

à la nutrition (alimentation entérique jéjunale ou nutrition parentérale totale), à la correction des anomalies métaboliques dues aux vomissements ou à la diarrhée, et au traitement d'une infection à la suite d'une fausse déglutition ou d'une péritonite bactérienne spontanée. L'éradication d'*H. pylori* réduit d'environ deux tiers le risque de cancer gastrique métachrone<sup>8</sup>. Pour maintenir la perméabilité de la lumière, dans un but palliatif, on peut recourir à un traitement endoscopique au laser ou à la pose d'une prothèse.

### ● Pronostic

Environ un tiers des patients qui subissent une résection à visée curative sont en vie après 5 ans. Dans l'ensemble, le taux de survie globale à 5 ans chez les patients atteints de cancer gastrique est inférieur à 10 %. Les facteurs pronostiques comprennent la localisation anatomique et le statut ganglionnaire. Les cancers gastriques distaux sans envahissement ganglionnaire ont un meilleur pronostic que les cancers de l'estomac proximal avec ou sans envahissement ganglionnaire. D'autres facteurs pronostiques comprennent la profondeur de la pénétration et le degré d'aneuploïdie des cellules tumorales. La limite plastique et les lésions infiltrantes ont un pronostic bien plus défavorable que les cancers polypoides ou exophytiques. Pour le sous-groupe de patients, la plupart japonais, atteints de cancer gastrique précoce qui est confiné à la muqueuse et sous-muqueuse, la résection chirurgicale peut être curative et améliore nettement le taux de survie à 5 ans de plus de 50 %. En fait, lorsque le cancer gastrique précoce est confiné à la muqueuse, la mucosectomie peut être une alternative.

## Lymphome de l'estomac

### ● Épidémiologie

Le lymphome gastrique représente environ 5 % des cancers gastriques et son incidence augmente. La plupart sont des lymphomes non hodgkiniens (chapitre 10), et l'estomac est le siège le plus fréquent des lymphomes extraganglionnaires non hodgkiniens. Les patients atteints de lymphome gastrique sont généralement plus jeunes que ceux qui développent un adénocarcinome gastrique, mais le sexe masculin reste prédominant.

### ● Manifestations cliniques

Les symptômes et les signes sont souvent semblables à ceux de l'adénocarcinome gastrique. Le lymphome gastrique peut être une tumeur primitive, ou peut être secondaire à un lymphome disséminé.

Les lymphomes gastriques à lymphocytes B (chapitre 10) sont le plus souvent composés de grandes cellules de haut grade. Des variantes de bas grade sont observées dans le cadre d'une gastrite chronique et sont appelés lymphomes du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*); ils sont fortement liés à l'infection par *H. pylori*.

### ● Diagnostic

Radiologiquement, les lymphomes gastriques se manifestent habituellement sous forme d'ulcères ou de masses

exophytiques; un lymphome infiltrant de manière diffuse est plus évocateur d'un lymphome secondaire. Ainsi, un transit baryté gastro-intestinal supérieur montre habituellement de multiples nodules et des ulcères en cas de lymphome gastrique primitif, alors qu'un lymphome secondaire aura plutôt l'aspect d'une limite plastique. Toutefois, comme pour l'adénocarcinome gastrique, une endoscopie digestive haute avec biopsie et examen cytopathologique est nécessaire au diagnostic; sa précision atteint près de 90 %. En dehors de l'analyse histopathologique conventionnelle, la coloration à l'immunoperoxydase pour des marqueurs lymphocytaires est utile. Comme pour l'adénocarcinome gastrique, une stadification appropriée du lymphome gastrique requiert une échographie endoscopique, une TDM du thorax, de l'abdomen et du bassin et, si nécessaire, une biopsie de moelle osseuse.

### Traitement

Le traitement le plus efficace du lymphome gastrique diffus à grands lymphocytes B est une chimiothérapie d'association avec ou sans radiothérapie (chapitre 10). Pour les lymphomes du MALT, l'éradication de l'infection à *H. pylori* par des antibiotiques devra être tentée, mais les patients ayant des lésions réfractaires confinées à l'estomac peuvent parfois être guéris par radiothérapie (chapitre 10).

## Autres tumeurs malignes de l'estomac

Le léiomyosarcome, qui représente environ 1 % des cancers gastriques, se développe habituellement comme une masse intrapariétale avec ulcération centrale. Les symptômes peuvent consister en saignements accompagnés d'une masse palpable. Les léiomyosarcomes sont souvent relativement latents; la résection chirurgicale donne un taux de survie à 5 ans d'environ 50 %. Des métastases peuvent migrer dans les ganglions lymphatiques et le foie. Les autres sarcomes gastriques sont : des liposarcomes, des fibrosarcomes, des myosarcomes et des sarcomes neurogènes.

La plupart des tumeurs stromales gastro-intestinales (TSGI) ont été associées à des mutations activatrices du gène *C-kit*; un sous-groupe de ces tumeurs est associé à des mutations dans le gène du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (*platelet-derived growth factor receptor* [PDGFR]). On trouve des mutations de *C-kit* également dans la leucémie myéloïde chronique ou aiguë (chapitres 8 et 9), et environ 50 % des TSGI répondent au

mésylate d'imatinib, qui est également utilisé dans la leucémie myéloïde chronique. En cas d'échec de l'imatinib, le sunitinib s'avère capable d'allonger la survie<sup>9</sup>. Des tumeurs carcinoïdes peuvent se développer à partir de l'estomac et peuvent être guéries par résection si elles n'ont pas encore essaimé dans le foie.

Des tumeurs primitives peuvent également se propager à l'estomac. En plus des lymphomes, d'autres tumeurs trouvées dans l'estomac sont notamment des cancers primitifs du poumon (chapitre 16) et du sein (chapitre 23), ainsi que des mélanomes malins (chapitre 29).

### Léiomyomes et tumeurs bénignes

Les léiomyomes, qui sont des tumeurs musculaires lisses d'origine bénigne, se développent avec une fréquence égale chez les hommes et les femmes et sont généralement situés dans l'estomac moyen et distal. Les léiomyomes peuvent croître dans la lumière, avec ulcération secondaire et, en conséquence, une hémorragie. Alternativement, ils peuvent s'étendre à la séreuse avec compression extrinsèque. L'endoscopie peut révéler une masse qui a recouvert la muqueuse ou une ulcération qui a remplacé la muqueuse. Sur les séries radiographiques du tractus gastro-intestinal supérieur, les léiomyomes ont, en général, un aspect lisse avec un défaut de remplissage intrapariétal, avec ou sans ulcération centrale. Toutefois, les léiomyomes bénins peuvent être difficiles à distinguer de leurs homologues malins par radiographie ou endoscopie; le diagnostic tissulaire est impératif. Les léiomyomes symptomatiques doivent être réséqués, mais ceux qui ne suscitent pas de symptômes ne nécessitent pas de traitement.

Les autres tumeurs gastriques bénignes sont les suivantes : lipome, neurofibrome, lymphangiome, ganglioneurome et hamartome, ce dernier étant associé au syndrome de Peutz-Jeghers (chapitre 18) ou à la polypose juvénile (limitée à l'estomac).

### Adénomes

Les adénomes gastriques et les polypes hyperplasiques sont rares mais s'observent parfois chez des patients d'âge moyen et les personnes âgées. Les polypes peuvent être sessiles ou pédiculés et sont également présents chez près de 50 % des patients atteints de polypose adénomateuse familiale (chapitre 18). Un adénocarcinome gastrique croissant dans l'antra a été décrit chez de tels patients. Bien que les polypes adénomateux gastriques isolés soient généralement asymptomatiques, certains patients peuvent se plaindre de dyspepsie, de nausées ou de saignements. Sur les séries radiographiques du tractus gastro-intestinal supérieur, les adénomes gastriques et les polypes hyperplasiques ont un aspect lisse et régulier, mais le diagnostic doit être confirmé

par endoscopie et biopsie. Les polypes pédiculés qui mesurent plus de 2 cm ou qui causent des symptômes doivent être éliminés par cautérisation endoscopique à l'anse diathermique, alors que les grands polypes adénomateux sessiles peuvent faire l'objet d'une résection chirurgicale segmentaire. Si des polypes passent à un stade intermédiaire de dysplasie sévère ou se transforment en cancer, le traitement est le même que pour l'adénocarcinome gastrique.

## Références

1. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009; **360** : 2277–88.
2. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer : a meta-analysis. *JAMA* 2010; **303** : 1729–37.
3. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; **357** : 1810–20.
4. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastro esophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; **355** : 11–20.
5. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; **345** : 725–30.
6. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; **358** : 36–46.
7. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; **376** : 687–97.
8. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer : an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; **372** : 392–7.
9. Demetri GD, Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib : a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; **368** : 1329–38.

## Lectures suggérées

- Ng T, Vezeridis MP. Advances in the surgical treatment of esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2010; **101** : 725–9. *Revue des améliorations techniques dans la résection chirurgicale du cancer œsophagien.*
- Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al, for the GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer : a meta-analysis. *JAMA* 2010; **303** : 1729–37. *Méta-analyse montrant la supériorité de la chimiothérapie adjuvante au fluorouracile comparativement à la chirurgie seule dans la réduction de la mortalité.*
- Polk DB, Peek Jr RM. *Helicobacter pylori* : gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer* 2010; **10** : 403–14. *Revue des mécanismes qui régulent les interactions biologiques d'H. pylori avec son hôte et qui favorisent la carcinogénèse.*
- Spechler SJ, Fitzgerald RC, Prasad GA, et al. History, molecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2010; **138** : 854–69. *Excellente revue consacrée au diagnostic et au traitement de l'œsophage de Barrett.*
- Wang J, Yu JC, Kang WM, et al. Treatment strategy for early gastric cancer. *Surg Oncol* 2011. [Epub ahead of print.] *Revue.*

# Néoplasmes de l'intestin grêle et du côlon

Charles D. Blanke et Douglas O. Faigel

(Chapitre 199, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## Néoplasmes de l'intestin grêle

### ● Épidémiologie

L'intestin grêle représente le segment le plus long (environ 75 %) et la surface la plus vaste (environ 90 %) du tractus gastro-intestinal (GI). Néanmoins, il est un site rare pour le développement de cancer, puisque seulement 1 à 2 % des tumeurs primitives GI se développent dans le duodénum, le jéjunum ou l'iléon. En fait, la moitié des tumeurs du grêle sont des métastases de cancers d'autres sites, en particulier du reste du tractus GI. Les tumeurs malignes du grêle ne représentent que 0,5 % des cancers, bien que leur incidence (en particulier les carcinoïdes) semble être en augmentation. Dans l'ensemble, l'âge moyen au moment du diagnostic d'une tumeur de l'intestin grêle est d'environ 67 ans ; les tumeurs sont plus fréquentes chez les hommes, et les Afro-Américains sont plus souvent touchés que les Blancs.

### ● Physiopathologie

L'adénocarcinome, qui dérive de glandes muqueuses, était autrefois la tumeur primitive de l'intestin grêle la plus fréquente. Il représente désormais 25 % des tumeurs du grêle, y compris les tumeurs bénignes, et 40 % des tumeurs malignes. Les adénocarcinomes se développent le plus souvent dans le duodénum (65 % des adénocarcinomes de l'intestin grêle), même si le duodénum ne représente qu'une infime fraction de la longueur de l'intestin grêle. Ils sont moins fréquents dans le jéjunum et encore moins dans l'iléon. La majorité de ces cancers sont bien ou moyennement différenciés.

Les tumeurs carcinoïdes du grêle, qui dérivent de cellules entérochromaffines situées dans les cryptes de Lieberkühn, sont aujourd'hui les plus fréquentes des tumeurs du grêle ; elles représentent environ 30 à 40 % des tumeurs malignes. Elles ont aussi tendance à être assez bien différenciées. Contrairement aux tumeurs glandulaires, de petites tumeurs carcinoïdes intestinales ont tendance à survenir dans l'iléon distal, et jusqu'à 30 % sont multifocales. D'autres tumeurs neuroendocrines du grêle sont parfois observées, y compris

des tumeurs biochimiquement actives telles que des gastrinomes et des somatostatinoïdes. De véritables carcinomes à petites cellules de haut grade sont très rares.

Les tumeurs malignes du tissu conjonctif représentent 10 % des tumeurs du grêle. Les tumeurs stromales GI (TGSI), qui dérivent des cellules interstitielles de Cajal ou d'un précurseur commun, représentent environ 85 % de ces tumeurs (fig. 18-1). Les TGSI, comme les adénocarcinomes, se développent avant tout dans le duodénum, et l'intestin grêle lui-même est le deuxième site primitif le plus commun pour ces tumeurs mésoenchymateuses (33 % proviennent de l'intestin grêle). Morphologiquement, les TGSI ressemblent souvent à des léiomyosarcomes (fig. 18-2), mais elles peuvent être différenciées par l'expression de la protéine Kit (CD117). D'autres sarcomes du grêle, comme de véritables léiomyosarcomes, sont plus rarement observés (chapitre 28).

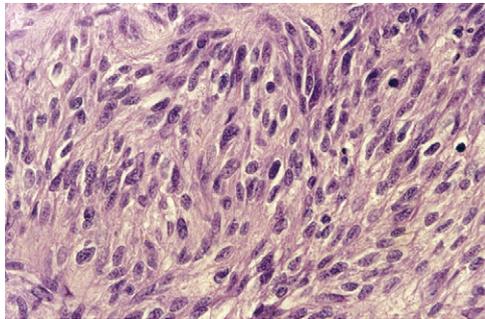
Les lymphomes GI constituent le type de lymphome extraganglionnaire le plus fréquent, et l'intestin grêle est le deuxième site le plus commun pour ces tumeurs GI (chapitre 10). L'iléon, riche en follicules lymphoïdes sous-muqueux, est le site de l'intestin grêle le plus souvent impliqué. Les tumeurs peuvent être de bas ou haut grade et peuvent dériver d'un précurseur de lymphocytes B ou T. La très grande majorité de ces lymphomes sont non hodgkiniens (fig. 18-3). Les lymphomes impliquant l'intestin grêle peuvent aussi être une manifestation d'une véritable maladie systémique.

Un mélanome malin (chapitre 29) peut se développer comme une tumeur primitive de la muqueuse de l'intestin grêle ; il provient probablement de cellules de Schwann associées à l'innervation GI. En outre, l'intestin grêle est le site le plus commun pour les métastases GI du mélanome.

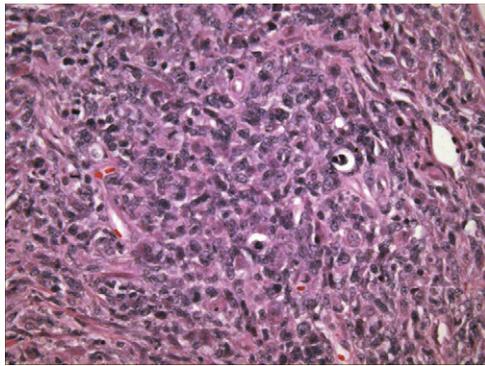
Enfin, diverses tumeurs bénignes courantes peuvent se développer dans l'intestin grêle, notamment des adénomes, des léiomyomes et des lipomes. Les tumeurs desmoïdes, le plus souvent observées chez les patients atteints de polyposé adénomateuse familiale (PAF), les hamartomes et les hémangiomes sont relativement rares. Les tumeurs bénignes sont plus fréquentes dans l'intestin grêle distal.



**Fig. 18-1.** Tumeur stromale gastro-intestinale de l'intestin grêle avec ulcération.



**Fig. 18-2.** Histopathologie d'une tumeur stromale gastro-intestinale.



**Fig. 18-3.** Histopathologie d'un lymphome non hodgkinien de l'intestin grêle. (Remerciements au Dr M.K. Washington.)

L'intestin grêle peut être envahi directement par des cancers avancés provenant d'autres sites, mais aussi par l'extension de métastases péritonéales ou par une dissémination hématogène. Comme dit plus haut, l'intestin grêle est le site GI le plus commun pour les métastases de mélanome ; en outre, l'implication de l'intestin grêle est assez fréquente en cas de cancers de l'ovaire, du sein, du poumon et d'autres néoplasmes GI.

#### Affections prédisposantes

Une maladie inflammatoire de l'intestin prédispose à l'adénocarcinome. En outre, la plupart des syndromes de polyposse sont associés à des tumeurs du grêle. Plus particulièrement, la PAF (voir plus loin) est associée à des

adénomes et des carcinomes du duodénum et du jéjunum, mais surtout dans la région ampullaire et périampullaire. Chez au moins 90 % des patients atteints de PAF, on trouve des adénomes duodénaux, et jusqu'à 10 % développent un cancer. Ce risque dépend du nombre de polypes, de leur taille et de leur type histologique ainsi que de la présence de dysplasie de haut grade. Les patients atteints de PAF devraient se soumettre à un dépistage régulier du néoplasme duodénel. Cet examen, à effectuer dès le début de la période suivant la colectomie, se pratique au moyen d'un endoscope à angle de vision variable. Le dépistage devra être répété à intervalles de 1 à 5 ans, en fonction de la présence et du degré de polyposse duodénales. Les patients atteints de polyposse associée à MUTYH développent également un néoplasme duodénel et devraient subir un dépistage. Il en est de même en cas de cancer colorectal héréditaire sans polyposse (CCHSP) ; le risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle est également accru ; il peut être la première manifestation de la maladie. Le CCHSP associé au cancer de l'intestin grêle peut survenir à un jeune âge (médiane, 39 ans) et sa fréquence décroît à partir du duodénum vers l'iléon, avec environ 50 % d'occurrences dans le duodénum. Le dépistage doit commencer dès l'âge de 30 ans. Les patients atteints de sprue courent un risque accru de lymphome de l'intestin grêle.

#### ● Manifestations cliniques

Le symptôme le plus fréquent des tumeurs du grêle est une douleur abdominale, surtout lorsqu'il s'agit d'un vrai cancer. Moins fréquents sont des symptômes tels que perte de poids, nausées, saignements GI et symptômes liés à une perforation. Environ 25 % des patients ont une obstruction GI, et les tumeurs duodénales périampullaires peuvent causer une jaunisse obstructive. Seule une minorité de tumeurs malignes sont asymptomatiques, alors que les tumeurs bénignes peuvent ne provoquer aucun symptôme chez la moitié des patients. Les tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle sont souvent asymptomatiques, mais dans le cadre d'une maladie avancée, elles peuvent sécréter des amines bioactives, responsables de bouffées congestives, de diarrhée, de respiration sifflante et, finalement, de symptômes d'insuffisance cardiaque droite (liés à la fibrose valvulaire). C'est plus fréquent avec des tumeurs d'origine jéjunale et iléale. Les tumeurs bénignes ont tendance à être découvertes par hasard, même si la croissance intraluminaire peut finalement causer des symptômes d'obstruction, et certaines peuvent devenir suffisamment grosses pour s'ulcérer et saigner.

#### ● Diagnostic

L'examen physique chez les patients porteurs d'une tumeur du grêle est souvent banal, bien qu'il y ait parfois une masse palpable et, dans les cas plus avancés, de l'ascite. Comme indiqué précédemment, des néoplasmes périampullaires peuvent être causes d'ictère. Des signes obstructifs peuvent se manifester par de l'hyperpéristaltisme, et un lymphome peut s'accompagner de splénomégalie ou d'autres atteintes systémiques, comme des adénopathies. Les résultats de laboratoire peuvent révéler une anémie par carence en fer ou une élévation des enzymes hépatiques (ce qui est particulièrement fréquent chez les personnes avec des métastases

hépatiques ou une obstruction biliaire). Les taux sériques de l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) peuvent être élevés dans les adénocarcinomes de l'intestin grêle, en particulier dans les cas avancés, mais ce marqueur tumoral n'est ni sensible ni suffisamment spécifique pour le diagnostic de routine. Les patients atteints de tumeurs neuroendocrines peuvent avoir des taux élevés de sérotonine, de chromogranine A, de petits peptides bioactifs spécifiques de la tumeur (par exemple la gastrine) ou de l'acide 5-hydroxyindol-acétique urinaire. Des variantes de lymphomes intestinaux peuvent montrer des fragments de chaîne lourde d'immunoglobuline A dans le sérum et l'urine.

Une imagerie appropriée est essentielle à la fois pour le diagnostic et la stadification des tumeurs du grêle, mais pas une seule méthode n'est clairement la meilleure. Les techniques radiographiques standard de valeur comprennent un transit baryté GI supérieur comprenant l'intestin grêle (utile pour détecter les masses et des défauts potentiels dans la muqueuse), l'angiographie (qui peut montrer un site de saignement ou une congestion de tumeurs particulières) et l'entérocluse (ce type d'examen en double contraste est à la fois sensible et spécifique des masses de l'intestin grêle) par tomодensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM). L'échographie transabdominale et la TDM standard peuvent mettre en évidence une masse primitive ainsi que des métastases; l'IRM semble être supérieure à la TDM pour la détection et la caractérisation des métastases hépatiques.

Les tumeurs neuroendocrines et leurs métastases sont souvent apparentes sur une scintigraphie à l'octrotéide marqué à l'indium-111. Une grande variété de types histologiques absorbent le marqueur de la tomographie par émission de positons (TEP). Toutefois, cette technique n'a pas encore trouvé sa place de manière bien définie dans le diagnostic de la plupart des tumeurs malignes du grêle. La TEP est cependant utile pour ceux qui sont atteints de TSGI; elle permet, en effet, le suivi de la réponse au traitement systémique (voir plus loin). Des clichés simples contribuent rarement au diagnostic, mais ils peuvent montrer une occlusion intestinale.

La capsule endoscopique utilise un dispositif sans fil qui permet une imagerie endoscopique peu invasive de l'intestin grêle. Le système est composé d'une caméra miniaturisée fonctionnant sur batterie et pouvant être avalée; ce dispositif autonome émet deux images par seconde à un récepteur suspendu à la ceinture du patient ainsi qu'à un poste de travail informatisé pour le téléchargement et la visualisation des images. Les principales indications de l'endoscopie par capsule sont le repérage des saignements GI obscurs et l'évaluation de la maladie de Crohn. Des tumeurs sont retrouvées chez environ 2 à 3 % des patients subissant une endoscopie par capsule pour saignements GI obscurs, et elles peuvent être plus fréquentes chez les jeunes patients. Les tumeurs détectées peuvent être : un lymphome, un adénocarcinome, une métastase, une tumeur carcinoïde et une TSGI. L'endoscopie par capsule a également été utilisée pour évaluer l'intestin grêle des patients atteints de PAF et du syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), bien que son utilité clinique pour le dépistage systématique de ces patients n'ait pas été établie.

### Surveillance

Les patients atteints de PAF, de polypose associée à MUTYH, de SPJ et, probablement, de CCHSP nécessitent une surveillance régulière de l'intestin grêle avec, comme nous l'avons noté plus haut, des recommandations précises. Les patients avec un adénome sporadique et, peut-être, une tumeur carcinoïde de l'intestin grêle devraient subir une coloscopie, car ils sont exposés à un plus grand risque de néoplasie colique. On ne dispose pas de directives spécifiques pour le suivi des patients ayant subi une résection des adénocarcinomes du grêle.

### Stadification

Les systèmes de stadification des tumeurs du grêle varient selon l'histologie. Les adénocarcinomes et, plus récemment, les cancers neuroendocrines ainsi que les TSGI sont stadifiés sur la base de la classification TNM des tumeurs malignes de l'American Joint Committee on Cancer. Les lymphomes intestinaux non hodgkiniens, qu'ils soient primitifs ou fassent partie d'un processus systémique, sont stadifiés selon le système d'Ann Arbor modifié, utilisé à l'origine pour la maladie de Hodgkin (chapitre 10).

## Traitement

En général, l'exérèse chirurgicale est le traitement de choix pour la plupart des tumeurs localisées de l'intestin grêle. L'étendue de l'exérèse nécessaire dépend de l'emplacement de la tumeur et de l'histologie. Les adénocarcinomes impliquant les première et deuxième parties du duodénum requièrent une duodéno pancréatectomie, tandis que ceux situés dans l'intestin grêle distal peuvent être traités par résection segmentaire locale large, comprenant les ganglions lymphatiques régionaux. Les tumeurs neuroendocrines de bas grade doivent être traitées par une résection en bloc, comprenant, à nouveau, les ganglions régionaux. Les TSGI, qui s'étendent très rarement aux ganglions régionaux, peuvent être traitées par exérèse sans curage ganglionnaire (sauf en cas d'atteinte grave de ganglions). Pour les lymphomes de bas grade, une première intervention peut être proposée; elle peut également être nécessaire en cas de complications de la maladie (par exemple une intussusception). Le traitement local des tumeurs bénignes de l'intestin grêle va de la simple observation (lipomes découverts fortuitement) à une duodéno pancréatectomie (adénomes villeux périampullaires) en passant par une polypectomie endoscopique (petits adénomes).

La nécessité et les types de traitement adjuvant varient également. Une résection entière d'une tumeur bénigne ne nécessite aucun traitement supplémentaire. Les adénocarcinomes sont souvent traités selon les principes développés pour le cancer colorectal, certains experts préconisant une chimiothérapie systémique à base de fluoropyrimidine, au moins pour les patients avec atteinte ganglionnaire. Une chimioradiothérapie a aussi été recommandée pour les adénocarcinomes duodénaux plus avancés localement. Jusqu'à présent, aucune étude randomisée n'a démontré qu'une stratégie était supérieure à la chirurgie seule. Les cancers neuroendocrines bien à modérément différenciés, entièrement excisés, ne nécessitent pas de traitement adjuvant. Un traitement postopératoire par le

mésylate d'imatinib (voir plus loin) retarde clairement la récurrence des TSGI de risque élevé ou intermédiaire, mais on ignore encore si le taux de guérison est amélioré, et des questions subsistent quant à la dose et la durée du traitement. Il n'existe pas de rôle défini pour le traitement postopératoire des autres tumeurs mésoenchymateuses. Les lymphomes traités par la seule exérèse récidivent souvent et la chimiothérapie systémique est préconisée pour les variantes de haut grade; certains experts recommandent également la chimiothérapie pour les sous-types de bas grade.

Les patients atteints d'un adénocarcinome du grêle à un stade avancé sont souvent traités par des chimiothérapies systémiques connues pour être efficaces contre les cancers d'histologie similaire originaires du côlon. Toutefois, les données à l'appui d'un régime spécifique sont rares et ne sont pas issues d'essais cliniques randomisés. Chez environ 90 % des patients atteints d'une TSGI incurable, la maladie est contrôlée de manière durable par un inhibiteur de tyrosine kinase, le mésylate d'imatinib, et la survie médiane pour les patients atteints de métastases a été récemment améliorée, passant d'environ 18 mois à 5 ans.

Les lymphomes de l'intestin grêle peuvent être traités par une chimiothérapie efficace contre les tumeurs d'origine ganglionnaire.

### ● Pronostic

Un adénocarcinome du grêle a généralement un pronostic moins favorable qu'une tumeur glandulaire du côlon au même stade. De même, les résultats du traitement des tumeurs primitives duodénales sont moins bons que ceux des cancers distaux de l'intestin grêle. En général, les taux de survie à 5 ans varient de 4 % en cas de métastases à 80 % pour ceux dont la maladie est débutante et confinée à la paroi de l'intestin grêle. La survie à 5 ans des patients porteurs d'une tumeur carcinoïde du grêle dépasse 50 %. Durant l'ère pré-imatinib, les patients avec résection chirurgicale des TSGI de l'intestin grêle avaient un taux de récurrence pouvant atteindre 90 % ou plus, en fonction de la taille de la tumeur, de la localisation précise et des taux de mitose; les tumeurs plus distales ont un plus mauvais pronostic que celles qui se développent dans le duodénum. Les patients qui récidivent meurent presque invariablement dans les 2 ans, la chirurgie de sauvetage et la chimiothérapie systémique s'avérant inefficaces. L'espérance de vie réelle, à l'ère de l'imatinib en postopératoire, est inconnue, mais la survie médiane des patients atteints de TSGI avancées dépasse probablement les 5 ans. Les patients atteints de petits lymphomes intestinaux ont des taux de survie à 5 ans dépassant 60 %, bien que ce soit très variable et dépende du sous-type histologique.

## Néoplasmes du côlon

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus commun aux États-Unis. Dans la plupart des cas, lorsqu'il s'est propagé au-delà des ganglions lymphatiques régionaux, il est incurable et, en général, il reste la deuxième cause principale de décès néoplasique. Pour le patient moyen, le risque à vie de développer un cancer colorectal est d'environ 1 sur 18 à 20.

### ● Épidémiologie

Près des trois quarts des cancers du côlon se développent dans la partie proximale (origine colique). Bien que le cancer colorectal soit principalement une maladie des personnes âgées (âge médian : environ 73 ans), environ 10 % des cas surviennent chez des personnes de 50 ans ou plus jeunes. Récemment, l'incidence du cancer colorectal et la mortalité ont, dans l'ensemble, diminué, bien que l'incidence ait augmenté chez les jeunes. Les taux d'incidence des cancers du côté droit ont également diminué, peut-être, mais pas uniquement, en raison du dépistage efficace du gros intestin distal au moyen du sigmoïdoscope flexible. Le cancer colorectal est un peu plus fréquent chez les hommes que chez les femmes et chez les Afro-Américains que chez les Blancs. Les hommes développent un cancer colorectal en moyenne 5 à 10 ans plus tôt que les femmes; de même, les cancers du gros intestin semblent se développer en moyenne 5 à 10 ans plus tôt chez les Afro-Américains que chez les Blancs. L'incidence varie beaucoup entre régions géographiques et, comme le suggère l'étude des migrations, des facteurs environnementaux plutôt que génétiques jouent, probablement, un rôle déterminant.

### ● Physiopathologie

Entre 96 et 98 % des cancers colorectaux sont des adénocarcinomes. Des histologies rarement observées sont notamment les cancers neuroendocrines, les carcinomes épidermoïdes, les lymphomes, les sarcomes (TSGI y compris). En outre, des tumeurs composites, comme les adénocarcinomes avec une différenciation neuroendocrine, sont de plus en plus souvent décrites.

Les adénocarcinomes proviennent de l'épithélium glandulaire cylindrique du côlon et se développent dans la muqueuse colorectale. Ils sont répandus de manière égale chez les hommes et les femmes, la localisation la plus fréquente étant le côlon sigmoïde. Lors de leur mise en évidence, les adénocarcinomes sont le plus souvent à un stade encore localisé ou régional (ganglionnaire). Environ les deux tiers sont de grade modéré. La plupart sont non mucineux, bien que le phénotype mucoïde représente jusqu'à un cinquième des cancers colorectaux. Une autre variante est le carcinome à cellules en bague à chaton, identifié par un grand nombre de cellules tumorales avec déplacement nucléaire par la mucine intracytoplasmique. Les tumeurs mucineuses ont probablement un plus mauvais pronostic (les données restent controversées), alors que l'histologie montrant des bagues à chaton indique presque toujours une tumeur mal différenciée ou indifférenciée et clairement associée à un pronostic défavorable.

Les cancers neuroendocrines peuvent avoir divers types histologiques, allant de tumeurs carcinoïdes bien différenciées et sans caractéristique particulière aux carcinomes à petites cellules de haut grade. Les carcinoïdes véritables constituent le deuxième sous-type histologique colorectal le plus fréquent. Ils sont plus fréquents chez les non-Blancs et forment la grande majorité des cancers épithéliaux autres que les adénocarcinomes.

Au plan hormonal, les carcinoïdes de l'intestin distal sont inactifs. Les cancers neuroendocrines non carcinoïdes ont

tendance à être de grade plus élevé et se présentent souvent avec des métastases à distance, dans le foie et ailleurs.

Dans l'ensemble, les carcinomes épidermoïdes sont rares, mais représentent tout de même jusqu'à un quart des cancers colorectaux. La plupart sont des sous-types de cellules pavimenteuses. Ils sont plus fréquents chez les femmes et les Hispaniques. Dans plus de 90 % des cas, les carcinomes épidermoïdes sont situés dans le rectum; en général, ils sont moyennement ou peu différenciés. Fait intéressant, ils se présentent communément comme des cancers localisés, quel que soit leur degré de différenciation.

Les lymphomes colorectaux primitifs sont assez rares, représentant 10 à 20 % des lymphomes GI, mais moins de 1 % des cancers colorectaux. Ils sont beaucoup plus fréquents chez les hommes et chez les personnes âgées. Le cæcum est le site d'origine le plus fréquent. Les tumeurs dérivent généralement de lymphocytes B.

Les sarcomes du gros intestin sont également répartis entre les deux sexes ou parmi les diverses races. Plus de 50 % ont été classés comme léiomyosarcomes, le plus souvent trouvés dans le rectum. Ils sont généralement diagnostiqués à un stade localisé, quel que soit leur stade, même si environ 40 % sont effectivement peu différenciés. Le sarcome de Kaposi et les TSGI sont d'autres tumeurs à histologie de sarcome trouvées dans le gros intestin; la plupart des tumeurs distales, appelées dans les anciens registres léiomyosarcomes, étaient probablement de vraies TSGI.

### Affections et facteurs prédisposants

Les facteurs prédisposant à la néoplasie du côlon sont : l'âge (voir plus haut), le sexe, la race, une maladie inflammatoire de l'intestin, des antécédents familiaux et des syndromes héréditaires définis. Les syndromes cancéreux génétiques définis ne représentent, toutefois, qu'un faible pourcentage des cancers colorectaux (voir plus loin). On rencontre souvent des patients ayant des parents au premier degré qui sont aussi atteints de néoplasie du côlon (adénome ou carcinome). Les personnes ayant un parent au premier degré avec un cancer colorectal risquent deux à trois fois plus de développer le même type de tumeur, et ce risque s'élève à cinq ou six fois si les deux parents au premier degré sont affectés. Les patients dont des parents ont un adénome sont confrontés à un risque de cancer colorectal 1,8 fois plus élevé, et ce chiffre passe à 2,6 si le parent a moins de 60 ans.

Les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn courent un risque accru de cancer colorectal en proportion de l'étendue de la maladie intestinale et de la durée de la maladie. Par exemple, l'adénocarcinome du côlon est 10 à 20 fois plus fréquent chez les personnes souffrant de colite ulcéreuse que dans la population générale. Entre 2 et 4 % des patients atteints d'une colite ulcéreuse à long terme développent ce type de cancer, et l'incidence cumulative sur une période de 25 ans est d'environ 12 %. Les patients ayant à la fois une colite ulcéreuse et une cholangite sclérosante primitive semblent être encore plus à risque. Pour ceux qui ont une colite de Crohn, si la maladie implique plus d'un tiers du côlon, ils courent un risque accru de six à huit fois, comme c'est le cas pour ceux qui souffrent de colite ulcéreuse. Une rectite isolée n'est pas un facteur de risque. Les patients atteints de colite ulcéreuse ou de maladie de Crohn

étendue doivent subir une coloscopie de dépistage tous les 1 à 2 ans à compter 8 à 10 ans après l'apparition de la maladie. À la coloscopie, des prélèvements multiples (au moins 32 pour une pancolite) sont nécessaires, et toutes les lésions suspectes doivent être biopsiées. Le but est de repérer des dysplasies. La présence de dysplasie de haut grade, une dysplasie dans une masse ou une lésion qui ne peut pas être excisée par voie endoscopique, ou une dysplasie multifocale de bas grade devrait inciter à une colectomie.

Les patients qui ont subi une urétérocolostomie et ceux qui sont atteints d'acromégalie sont également à risque accru. Des études cas-témoins suggèrent que l'obésité, le manque d'activité physique, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, une alimentation riche en graisses et le manque de fibres alimentaires augmentent le risque de cancer colorectal. Les patients atteints de bactériémie ou d'endocardite à *Streptococcus bovis* ont plus souvent un cancer colorectal et doivent subir une coloscopie.

### Syndromes de polypose

Plusieurs affections génétiques définies, dominantes ou récessives, qui accroissent le risque de cancer colorectal (tableau 18-1) ont été identifiées. Elles comprennent le syndrome PAF, le CCHSP, la polypose associée à MUTYH, le SPJ, la polypose juvénile, le syndrome de l'hamartome avec mutation de *PTEN* et le syndrome de Cronkhite-Canada.

### Polypose adénomateuse familiale

La PAF est une affection autosomique dominante, caractérisée par le développement de centaines de milliers de polypes adénomateux et de cancer colorectal vers l'âge de 40 ans (fig. 18-4). Les estimations de prévalence de la maladie sont de 1 sur 8 000 à 15 000 naissances.

#### ● Physiopathologie

La PAF est une maladie héréditaire autosomique dominante avec une pénétrance incomplète. Elle a été associée au gène de la polypose adénomateuse colique (*APC*) situé sur le bras long du chromosome 5 (5q21). *APC*, un gène suppresseur de tumeur, code une protéine qui est un régulateur essentiel de la croissance des cellules épithéliales intestinales. Les mutations héréditaires conduisent généralement à un produit génique tronqué. Les patients atteints du syndrome familial héritent d'une copie mutante de l'*APC*; quand une mutation perte de fonction se développe dans l'autre allèle *APC*, la croissance des cellules épithéliales des muqueuses n'est plus contrôlée normalement, et des polypes se développent. Des phénotypes variables peuvent être attribués en partie à des différences dans la localisation de la mutation d'*APC*, la PAF étant atténuée lorsque les mutations siègent aux extrémités 5' et 3' du gène.

#### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Les adénomes apparaissent au début de la deuxième décennie de la vie, et les symptômes GI se manifestent dès la troisième ou quatrième décennie. Les polypes sont distribués de façon relativement uniforme dans tout le côlon, même si une légère prédominance a été notée dans le côlon distal. Si l'affection n'est pas traitée, la PAF se transforme en carcinome colorectal

Tableau 18-1 Caractéristiques générales des syndromes cancéreux rectocoliques hérités

Syndrome	Histologie des polypes	Distribution des polypes	Âge du début	Risque de cancer du côlon	Lésion génétique	Manifestations cliniques	Lésions associées
Polypose adénomateuse familiale	Adénome	Gros intestin, duodénum	16 (8–34) ans	100 %	5q (gène <i>APC</i> )	Rectorragie, douleur abdominale, obstruction intestinale	Tumeurs desmoïdes, HCEPR
Syndrome de Peutz-Jeghers	Hamartome	Intestin grêle et gros intestin	1 <sup>re</sup> décennie	Légèrement au-dessus de la moyenne	19p ( <i>STK11</i> )	Rectorragie possible, douleur abdominale, intussusception	Taches pigmentées mélaniques orocutanées
Polypose associée à <i>MUTYH</i>	Adénome	Gros intestin, duodénum	45–50 (13–60) ans	75 (50–100) %	1p (gène <i>MYH</i> )	Rectorragie, douleur abdominale, obstruction intestinale	HCEPR, ostéomes
Polypose juvénile	Hamartome (rarement adénome)	Intestin grêle et gros intestin	1 <sup>re</sup> décennie	Environ 9 %	<i>PTEN</i> , <i>SMAD4</i> , <i>BMPR1</i>	Rectorragie possible, douleur abdominale, intussusception	MAV pulmonaires
Cancer du côlon héréditaire sans polypose	Adénome	Gros intestin	40 (18–65) ans	30 %	Gènes de réparation des mésappariements*	Rectorragie, douleur abdominale, obstruction intestinale	Autres tumeurs (ovaire, utérus, pancréas, estomac)

\* Dont *hMSH2*, *hMSH3*, *hMSH6*, *hMLH1*, *hPMS1* et *hPMS2*.

HCEPR = hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine; MAV = malformations artérioveineuses.



Fig. 18-4. Côlon résectionné porteur de centaines de polypes adénomateux chez un patient atteint de polypose adénomateuse familiale.

franc vers l'âge de 40 ans. Chez 30 à 100 % des patients, on trouve des polypes gastriques (surtout non adénomateux), et des adénomes duodénaux dans 45 à 90 % des cas. Un cancer duodéal périampullaire survient dans environ 10 % des cas. Les lésions du grêle loin du duodénum évoluent rarement vers la malignité. Dans la forme atténuée de la PAF, on dénombre moins de 100 adénomes coliques, présents pour la plupart dans le côlon droit, la transformation cancéreuse se produisant environ 10 ans plus tard. Les tests génétiques peuvent identifier la mutation chez 85 % des individus atteints et sont utiles pour le dépistage familial.

## Traitement

La première option thérapeutique chez les patients atteints de PAF est la proctocolectomie totale avec une iléostomie conventionnelle ou une anastomose iléo-anale (poche). Les sujets porteurs de mutations du gène *APC* et ceux qui n'ont pas de mutation identifiée, mais une PAF clinique dans leur famille, devraient subir une sigmoïdoscopie annuelle débutant à l'âge de 10 à 12 ans. Dans les familles avec des mutations connues du gène *APC*, les personnes dont le test est négatif ne nécessitent pas une surveillance accrue, mais devraient subir un dépistage de routine du risque. Chez les patients atteints de PAF, il faut rechercher une polypose duodéale par endoscopie supérieure dès l'âge de 20 ans, avec surveillance ultérieure en fonction de la densité de polypes et de leur histologie.

## Syndrome de Gardner

Le syndrome de Gardner est un sous-type phénotypique de la PAF qui est aussi causé par des mutations du gène *APC*. Il se distingue par la présence de manifestations extra-intestinales, notamment des ostéomes (en particulier mandibulaires), des tumeurs des tissus mous (lipomes, kystes sébacés et fibrosarcomes), des dents surnuméraires, des tumeurs desmoïdes, une fibromatose mésentérique et une hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Les différences phénotypiques entre le syndrome de

Gardner et la PAF semblent résulter de variations dans le site de la mutation du gène *APC*, de la présence de gènes modificateurs et des facteurs environnementaux. Dans le syndrome de Gardner, les polypes adénomateux ont le même potentiel malin que ceux trouvés dans la PAF ; les recommandations thérapeutiques et de dépistage du cancer colorectal sont les mêmes.

### Syndrome de Turcot

Une caractéristique du syndrome de Turcot est la combinaison de la polypose colorectale et des cancers du système nerveux central. Dans les deux tiers des cas, on trouve des mutations du gène *APC*, le tiers restant étant associé à des mutations dans les gènes de réparation des mésappariements d'ADN, qui sont également mutés dans le CCHSP. Les tumeurs du système nerveux central sont des médulloblastomes, des glioblastomes et des épépendymomes.

### Cancer colique héréditaire sans polypose

Le CCHSP, ou *syndrome de Lynch*, est le cancer colorectal héréditaire le plus fréquent et représente environ 2 % des cas de cancer colorectal (chapitre 3). Le trait est autosomique dominant et très pénétrant. Cliniquement, le CCHSP est défini par la présence des trois éléments suivants : (1) au moins trois parents avec un cancer associé à un CCHSP histologiquement vérifié (cancer colorectal ou de l'endomètre, de l'intestin grêle, de l'uretère ou du bassinet rénal), dont l'un est un parent au premier degré des deux autres, en l'absence de PAF ; (2) un cancer colorectal impliquant au moins deux générations ; (3) un ou plusieurs membres de la famille atteints de cancer diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.

#### ● Physiopathologie

Le CCHSP est causé par des mutations germinales pertes de fonction dans un ensemble de gènes impliqués dans la réparation des mésappariements des paires de bases d'ADN qui se produisent pendant la réplication de l'ADN (système de réparation des mésappariements). La base génétique du CCHSP (syndrome de Lynch) est décrite plus en détail au chapitre 3.

#### ● Manifestations cliniques et diagnostic

L'âge médian du diagnostic du CCHSP est 45 ans. Bien que plusieurs adénomes puissent être présents, on n'observe pas la polypose diffuse caractéristique de la PAF. La néoplasie colique prédomine du côté droit (à proximité de l'angle colique gauche, ou angle splénique). Bien que les cancers aient tendance à être peu différenciés, ils ont généralement un meilleur pronostic que des cancers colorectaux sporadiques similaires. Un cancer colorectal synchronique ou métachrone est fréquent. Les patients atteints du CCHSP sont prédisposés également à d'autres maladies malignes, en particulier au carcinome de l'endomètre, ainsi qu'aux cancers de l'ovaire, de l'estomac, de l'intestin grêle, des voies hépatobiliaires, de l'uretère et du pancréas. Une variante, le syndrome de Muir-Torre, est associée à des lésions cutanées et à des tumeurs malignes viscérales. Le dépistage du CCHSP peut commencer par l'étude de l'instabilité des microsatellites dans la tumeur et par la recherche, par

immunohistochimie, des produits des gènes de réparation des mésappariements (*hMSH2*, *hMSH3*, *hMSH6*, *hMLH1*, *hPMS1* et *hPMS2*) et/ou d'une mutation du gène *BRAF*. Un résultat positif n'indique pas nécessairement qu'il s'agit d'un CCHSP, car jusqu'à 15 % des tumeurs sporadiques peuvent avoir ces caractéristiques ; il faut donc compléter les tests par une analyse de la lignée germinale.

### Traitement

Les personnes susceptibles d'être atteintes de CCHSP doivent subir, dès l'âge de 21 ans, une coloscopie tous les 2 ans et, dès l'âge de 40 ans, chaque année. Les patients atteints de cancer colorectal ou d'adénomes de grande taille devraient subir une colectomie subtotal. Les femmes appartenant à une famille touchée par le CCHSP devraient se soumettre, dès l'âge de 18 ans, à des examens pelviens tous les 1 à 3 ans ; ceux-ci, ainsi qu'une échographie transvaginale et une biopsie de l'endomètre, ont été recommandés dès l'âge de 25 ans. À titre prophylactique, une hystérectomie abdominale totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale peut également être envisagée au moment de la colectomie.

### Polypose associée à MUTYH

La polypose associée à *MUTYH* est un syndrome autosomique récessif décrit récemment ; il est causé par des mutations dans le gène *MYH*. Ce type de polypose colique s'accompagne d'un taux élevé de cancer colorectal. Dans un registre finlandais du cancer du côlon, 0,4 % des patients étaient homozygotes pour les mutations de *MYH*.

#### ● Physiopathologie

La polypose associée à *MUTYH* est provoquée par un défaut biallélique hérité du gène *MYH* situé sur le chromosome 1p. Elle est transmise selon un mode autosomique récessif, ce qui conduit à des défauts de réparation par excision de bases et des mutations acquises du gène *APC* et d'autres gènes tels que le gène *KRAS*. Il en résulte la formation d'adénome et la transformation ultérieure en adénocarcinome.

#### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Phénotypiquement, le tableau clinique est semblable à celui de la forme atténuée de la PAF. Les patients ont de cinq à des centaines d'adénomes. Le début est plus tardif que dans la PAF classique ; les cancers, localisés plus souvent dans le côlon droit, se développent à l'âge de 45 à 50 ans. Les syndromes extracoliques associés sont : polypes gastro-duodénaux, carcinome du duodénum, cancer du sein et de l'ovaire, de la vessie, de la peau, hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine et ostéome. Les porteurs monoalléliques ne semblent pas avoir un risque accru de cancer.

Le diagnostic est suggéré par la présence de polypose colique en l'absence de PAF, ou quand il semble y avoir une transmission récessive. Dans ces circonstances, le dépistage génétique des mutations du gène *MYH* doit être envisagé. Il n'a pas été établi que des porteurs hétérozygotes courent un

risque accru, mais un dépistage semblable à celui des personnes ayant des parents au premier degré atteints de cancer colorectal peut être recommandé (c'est-à-dire coloscopie à l'âge de 40 ans, puis tous les 5 ans).

### Traitement

Les patients porteurs de nombreux polypes devraient subir une colectomie. Pour les patients dont la maladie est bénigne et qui ont un nombre relativement faible de polypes, une coloscopie avec polypectomie et surveillance régulière devraient suffire. La coloscopie doit être effectuée dès l'âge de 18 à 20 ans et répétée tous les 1 à 2 ans. Une surveillance endoscopique régulière des polypes duodénaux doit également être effectuée dès l'âge de 25 à 30 ans.

### Syndrome de Peutz-Jeghers

Le SPJ est une polyposose hamartomateuse du tractus GI supérieur et inférieur qui est associée à une pigmentation cutanéomuqueuse caractéristique. L'âge moyen au moment du diagnostic est d'environ 25 ans. Le SPJ prédispose à la fois à des cancers intestinaux et extra-intestinaux.

#### ● Physiopathologie

Le SPJ est un rare syndrome autosomique dominant avec une pénétrance élevée. La prévalence est comprise entre 1/8 300 et 1/29 000. Le gène responsable de ce syndrome est le gène de la sérine-thréonine kinase (*STK11*) situé sur le chromosome 19p; une mutation de *STK11* est trouvée chez environ 60 % des patients atteints de ce syndrome. Les polypes hamartomateux dans le SPJ se situent principalement dans l'intestin grêle (64 à 96 %), l'estomac (24 à 49 %) et le côlon (60 %). Histologiquement, ces polypes sont bénins; ils se caractérisent par une couche musculaire qui s'étend dans la sous-muqueuse ou la musculuse et peut entourer le tissu glandulaire. Des polypes adénomateux et hyperplasiques peuvent également être trouvés.

#### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Les symptômes les plus communs sont l'intussusception de l'intestin grêle, l'obstruction et des saignements GI qui peuvent nécessiter une intervention chirurgicale et peuvent être récurrents. Le SPJ est associé à un risque accru de cancer, avec une estimation de 47 % des patients qui développent une tumeur maligne vers l'âge de 65 ans. Les cancers les plus fréquents sont ceux de l'intestin grêle, de l'estomac, du côlon, du pancréas, des testicules, du sein, de l'ovaire, du col utérin et de l'utérus. Plus de 95 % des patients ont des taches caractéristiques de mélanine sur les lèvres, la muqueuse buccale et la peau (fig. 18-5). Puisque les tests génétiques ne sont pas encore largement disponibles, les parents au premier degré doivent être dépistés à la naissance; il faudra alors prêter attention au suivi clinique, à l'évolution des taches mélaniques, au développement d'une puberté précoce et de tumeurs testiculaires.



Fig. 18-5. Pigmentation des muqueuses chez un patient atteint du syndrome de Peutz-Jeghers.

### Traitement

Pour les patients atteints de SPJ, les soins médicaux habituels impliquent un examen physique annuel du thorax, de l'abdomen, du bassin et des testicules, ainsi qu'un hémogramme complet. La surveillance du cancer comprend une radiographie de l'intestin grêle tous les 2 ans, une œsophagogastroduodéoscopie et une coloscopie tous les 2 ans, et une échographie endoscopique du pancréas tous les 1 à 2 ans. Les femmes devraient se soumettre chaque année à un frottis cervical, une échographie transvaginale, au dosage du marqueur CA125 et à une mammographie. Les polypes de plus de 1 cm doivent être enlevés par voie endoscopique. Une laparotomie et une résection sont recommandées pour de petites intussusceptions intestinales récurrentes ou persistantes, une obstruction ou une hémorragie intestinale.

### Polyposse juvénile

La polyposse juvénile familiale (non néoplasique, hamartomateuse) est un syndrome rare (< 1 sur 100 000 naissances) caractérisé par 10, ou plus, polypes hamartomateux non néoplasiques distribués à travers le tractus GI, ou un nombre quelconque de polypes chez un patient ayant des antécédents familiaux des polyposse juvénile. Le syndrome est transmis sur un mode autosomique dominant avec une pénétrance élevée et est causé par des mutations dans les gènes *SMAD4*, *PTEN* ou *BMPRIA*. Les hamartomes sont histologiquement distincts des polypes du SPJ. Les manifestations sont en général des saignements rectaux, de l'anémie, des douleurs abdominales ou une occlusion intestinale durant l'enfance ou l'adolescence. Les symptômes extra-intestinaux sont des malformations artérioveineuses pulmonaires chez certains. La transformation maligne dans la polyposse juvénile pourrait atteindre 20 % et surviendrait à l'âge adulte (âge médian, 37 ans). Les personnes touchées doivent être suivies régulièrement par coloscopie. Pour les patients porteurs de nombreux et grands polypes ou dysplasiques de haut grade, une colectomie subtotala doit être envisagée. Les membres de la famille devraient être examinés par coloscopie tous les 3 à 5 ans à partir de l'âge de 12 ans jusqu'à 40 ans.

#### Hamartomes liés à *PTEN*

Ce syndrome est une maladie rare, autosomique dominante constituée de multiples polypes hamartomateux de la peau

et des muqueuses, y compris des polypes GI, des tricholémomes du visage, des papillomes oraux et des kératoses des mains et des pieds. Il a été précédemment appelé syndrome de Cowden et syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Le trouble génétique en cause a été localisé sur le gène suppresseur de tumeur *PTEN*. Le taux de cancer associé est élevé, en particulier de la thyroïde, du sein et des organes reproducteurs. Les polypes dans le syndrome de l'hamartome lié à *PTEN* sont bénins.

### Syndrome de Cronkhite-Canada

Le syndrome de Cronkhite-Canada est une affection rare, sporadique et acquise caractérisée par de multiples polypes hamartomateux tout au long du tractus GI, avec alopecie, pigmentation cutanée et atrophie des ongles. Les symptômes sont de la diarrhée, une entéropathie exsudative, des saignements GI, une intussusception et un prolapsus rectal. Son pronostic est défavorable, avec une mortalité à 5 ans dépassant 55 %. Les patients sont prédisposés au cancer de l'estomac et du côlon, et une surveillance endoscopique est recommandée.

### Polypes du côlon

Un *polype* est défini comme une masse nettement visible de cellules épithéliales qui fait saillie à la surface de la muqueuse dans la lumière de l'intestin. Un polype peut être sessile, plat ou dit pédonculé quand il est attaché par une tige. Les polypes sont classés comme non néoplasiques ou néoplasiques (adénomateux). Les polypes causent rarement des symptômes tels que des saignements, un prolapsus ou une obstruction. Les polypes peuvent se transformer en cancers.

### Polypes non adénomateux

Les polypes non adénomateux, qui représentent environ 90 % des polypes muqueux décelés dans le gros intestin, sont détectés chez plus de 50 % des personnes âgées de plus de 60 ans. Ces polypes, qui sont qualifiés de *non néoplasiques*, peuvent être subdivisés en polypes hyperplasiques, inflammatoires, lymphoïdes et juvéniles. La plupart sont des polypes hyperplasiques qui se développent à la suite de la maturation anormale des cellules de la muqueuse épithéliale; ils sont généralement de faible diamètre et se trouvent principalement dans le côlon sigmoïde distal et le rectum. Les polypes hyperplasiques ne sont pas malins et ne sont pas associés à une augmentation significative de potentiel malin. En revanche, le risque existe pour les patients qui ont de multiples et grands polypes hyperplasiques du côté droit. Les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin peuvent développer des pseudopolypes inflammatoires, qui peuvent nécessiter une biopsie ou une ablation, car on doit les distinguer de polypes néoplasiques. Les polypes lymphoïdes sont des régions de la muqueuse qui contiennent une quantité exagérée de tissu lymphoïde intramuqueux. Les polypes juvéniles se développent généralement dans le rectum des enfants de moins de 5 ans et sont dits *hamartomateux* parce qu'ils sont des malformations focales qui ressemblent à des tumeurs, mais sont provoquées par un développement anormal de la lamina propria; ces polypes ne nécessitent pas de traitement, à moins qu'ils ne causent

des symptômes tels qu'obstruction ou hémorragie grave ou ne fassent partie d'un syndrome génétique.

### Polypes adénomateux

#### ● Définition

Les polypes adénomateux (ou adénomes) sont des polypes néoplasiques avec un potentiel malin. Ces tumeurs bénignes glandulaires montrent, à l'examen au microscope, une dysplasie de bas ou de haut grade. Leur distribution anatomique est semblable à celle de l'adénocarcinome colorectal. Les polypes adénomateux peuvent être de taille et de forme variables, sessile, plate ou pédonculée. Ils sont soupçonnés d'être des précurseurs d'adénocarcinomes colorectaux, un processus qui se déroule selon la séquence adénome-carcinome. Les données à l'appui de cette transformation proviennent de plusieurs sources. Les patients atteints de maladies génétiques qui prédisposent à la formation des adénomes (par exemple la PAF) sont fréquemment atteints de cancer. Les modèles animaux dans lesquels les adénomes sont induits par des agents cancérigènes ou des manipulations génétiques montrent la formation de carcinomes. Des arguments reposent aussi sur des corrélations selon lesquelles l'épidémiologie des adénomes et des carcinomes est similaire, les deux lésions se développent dans les mêmes sites anatomiques, et du tissu adénomateux peut souvent être trouvé dans les petits adénocarcinomes. Enfin, l'ablation des polypes adénomateux conduit à une diminution significative du risque de cancer colorectal.

#### ● Épidémiologie

Les polypes adénomateux sont relativement fréquents, en particulier chez les personnes âgées. Le dépistage parmi des populations en bonne santé de plus de 50 ans révèle la présence d'adénomes chez plus de 15 % des femmes et 25 % des hommes. Leur prévalence tend à être élevée dans les régions du monde où le cancer colorectal est fréquent. L'importance des facteurs de risque génétiques est claire dans les syndromes de polypose héréditaire, mais les adénomes sporadiques ont aussi une composante familiale; par exemple, les personnes qui ont un parent de premier degré atteint de ce syndrome courent un risque quatre fois plus élevé de développer des polypes adénomateux. Les Noirs aux États-Unis ont un risque plus élevé de développer des adénomes et des carcinomes que les Blancs; le risque chez les Asiatiques et les Hispaniques est similaire à celui des Blancs.

#### ● Physiopathologie

La couche de cellules épithéliales qui tapisse la surface du gros intestin normal se renouvelle de manière continue et complètement tous les 3 à 8 jours. Des cellules souches indifférenciées situées à la base des cryptes donnent naissance à des cellules qui, au fur et à mesure de leur différenciation en entérocytes spécialisés, migrent vers la lumière; ces cellules sont ensuite éliminées par apoptose, par extrusion ou par les phagocytes résidant sous la couche épithéliale. Les polypes adénomateux se développent à la suite d'une accumulation séquentielle spécifique de lésions génétiques qui provoquent un déséquilibre entre la prolifération et la mort des cellules épithéliales. En conséquence, les cellules s'accumulent à la

surface luminale, où elles restent indifférenciées et contiennent à se diviser pour former finalement une masse anormale de tissu adénomateux.

Les adénomes sont classés en trois principaux sous-types histologiques : les tubulaires, les vilieux (fig. 18-6) et les tubulovilleux. Les tubulaires, le type le plus commun, représentent 70 à 85 % des adénomes réséqués à la coloscopie. Souvent de petite taille et pédonculés, ils sont constitués de glandes tubulaires dysplasiques qui se projettent en se ramifiant dans la lumière intestinale; ils sont rarement associés à une dysplasie concomitante de haut grade ou à un carcinome. En revanche, les adénomes vilieux sont plus rares (< 5 % des adénomes), généralement de grande taille et sessiles; ils sont composés de cordons épithéliaux dysplasiques se projetant, en forme de doigts, dans la lumière et se compliquent beaucoup plus souvent de dysplasie de haut grade ou de carcinome. Les adénomes tubulovilleux (10 à 25 % des adénomes) ont une architecture à la fois tubulaire et vilieuse. Les adénomes avancés sont définis comme ceux qui mesurent 1 cm ou plus ou qui ont une histologie vilieuse ou une dysplasie de haut grade. Les patients porteurs d'adénomes avancés ou multiples (trois ou plus) courent un risque beaucoup plus grand d'avoir un cancer colorectal synchrone (qui se développe simultanément) ou métachrone (qui se développe après un certain temps).

### ● Manifestations cliniques

Les patients atteints de polypes adénomateux restent généralement asymptomatiques, mais ils peuvent remarquer une hématochésie; il est également possible qu'une recherche de sang occulte dans les selles s'avère positive. L'incidence ultérieure d'adénomes supplémentaires chez un patient porteur d'un adénome connu est de 30 à 50 %. Moins de 5 % des adénomes se transforment en carcinomes. Deux facteurs essentiels qui déterminent la probabilité de développer un adénome invasif sont la taille du polype et le grade de la dysplasie. Pour les polypes de moins de 1 cm, le risque de carcinome est de 1 à 3 %; ceux de 1 à 2 cm deviennent cancéreux dans 10 % des cas, et plus de 40 % des polypes de plus de 2 cm deviennent invasifs. Tous les polypes adénomateux ont un certain degré de dysplasie, mais celle-ci peut être de bas ou haut grade, ce qui indique le risque de transformation en carcinome invasif, qui atteint 27 % pour les dysplasies de haut grade.



**Fig. 18-6. Adénome vilieux.** Adénomes vilieux, grands et sessiles, du gros intestin avec des projections en forme de doigts dans la lumière intestinale. (Remerciements au Dr M.K. Washington.)

### ● Diagnostic

Les polypes adénomateux dans le côlon et le rectum peuvent être diagnostiqués par endoscopie, radiographie avec baryum ou TDM (colographie par TDM ou coloscopie virtuelle). La coloscopie est la méthode préférée en raison de sa haute précision et de la possibilité de biopsie immédiate et d'exérèse de la plupart des polypes. Selon la National Polyp Study, 52 % des polypes de 1 cm ou plus échappent au lavement baryté. La sensibilité de la colographie par TDM pour la détection des polypes dépassant 1 cm est supérieure à 85 % et elle est de 96 % pour la détection des cancers, mais cette technique est moins sensible et spécifique pour les petits polypes<sup>1</sup>. La colographie par TDM nécessite une préparation colique, expose le patient à des rayonnements ionisants et ne permet pas la résection des polypes. La coloscopie peut manquer 6 à 12 % des grands polypes ( $\geq 1$  cm) et 5 % des cancers. Il faut noter que, chez environ 9 % des adultes asymptomatiques, des néoplasmes colorectaux non polypoides (plats et déprimés) visibles à la coloscopie, mais pas nécessairement sur les radiographies avec baryum ou en TDM, contiennent plus souvent un carcinome que les tumeurs polypoides.

La sigmoïdoscopie flexible, souvent utilisée pour le dépistage chez des personnes asymptomatiques à risque moyen d'adénocarcinome colorectal, détecte 50 à 60 % des polypes et cancers. En général, les patients qui ont des polypes détectés par une radiographie avec baryum, une colographie par TDM ou une sigmoïdoscopie flexible doivent subir une coloscopie pour résection de la tumeur et la recherche de polypes supplémentaires. Dans une étude dans laquelle les patients ayant des polypes découverts par sigmoïdoscopie flexible ont subi ensuite une coloscopie, l'incidence du cancer colorectal a été réduite de 80 %.

### Traitement

L'objectif du traitement de polypes adénomateux est de supprimer ou de détruire la lésion lors de l'endoscopie. Cette recommandation est fondée sur des preuves convaincantes que la polypectomie endoscopique réduit l'incidence du cancer colorectal et la mortalité. Les adénomes pédiculés sont généralement éliminés par anse diathermique, le tissu réséqué devant être soumis à une analyse anatomopathologique. Une résection en plusieurs fragments au moyen d'une anse diathermique peut être nécessaire pour enlever des polypes sessiles. Le recours à la chirurgie est indiqué lorsque la résection endoscopique d'un adénome avancé n'est pas possible. L'examen de la biopsie d'un polype permet à l'anatomopathologiste de détecter la présence de cellules carcinomateuses et, s'il en trouve, d'établir le grade histologique ainsi que d'évaluer l'implication vasculaire et lymphatique, de même que la proximité de la marge de résection. Les facteurs histopathologiques défavorables qui devraient pousser à la résection chirurgicale sont une faible différenciation, une invasion vasculaire ou lymphatique et une résection endoscopique incomplète. Les polypes pédiculés avec un cancer confiné à la sous-muqueuse, sans aucun signe histologique d'évolution défavorable, peuvent être traités définitivement

par résection endoscopique, sans recours à une résection chirurgicale. Les polypes sessiles malins peuvent-ils être traités de manière non chirurgicale? La réponse reste controversée. Dans ces cas, il faut peser le pour et le contre entre le risque de la chirurgie et le risque de métastases lymphatiques ou de récidive.

● **Pronostic**

Les patients qui ont subi une résection d'un polype adénomateux courent un risque accru de développement ultérieur d'adénome et d'adénocarcinome colorectal. Ce risque dépend de la taille, de l'histologie et du nombre d'adénomes, d'où la variation des intervalles de surveillance (tableau 18-2). Les

**Tableau 18-2 Intervalles des contrôles après résection d'un adénome**

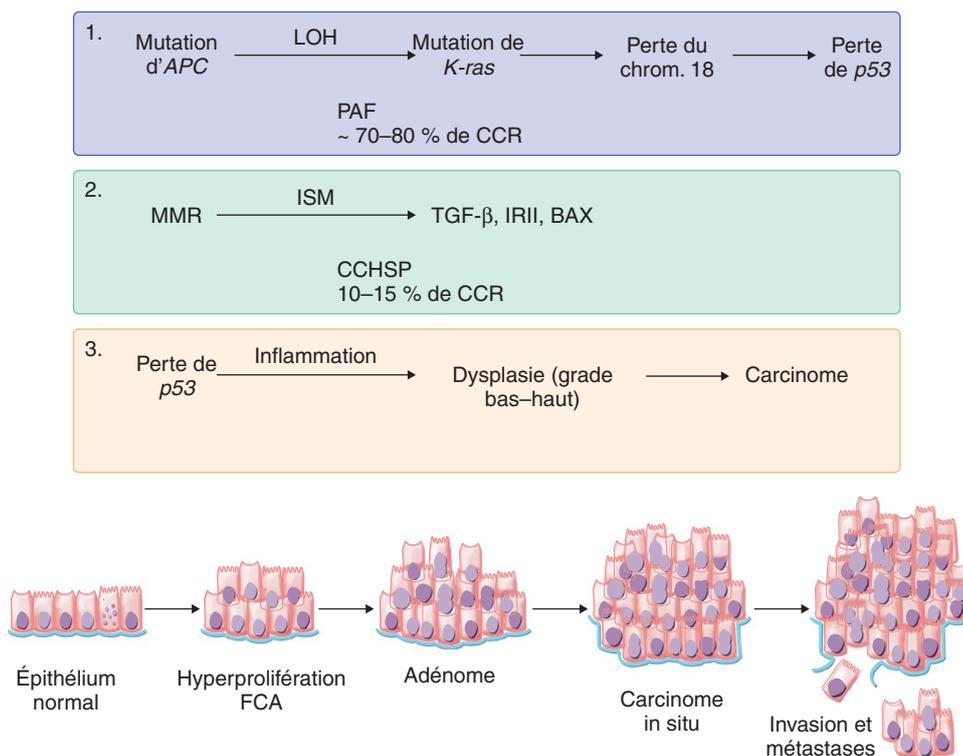
Adénomes	Intervalle
1-2 adénomes < 1 cm	5 ans
3-10 adénomes, adénome vilieux, avec des caractères vilieux ≥ 1 cm, ou avec dysplasie de haut grade	3 ans
> 10 adénomes	< 3 ans
Adénome sessile ≥ 2 cm, résection en plusieurs fragments	2-6 mois

patients à faible risque, ceux qui n'ont qu'un ou deux petits adénomes tubulaires, devraient subir une coloscopie dans les 5 ans. Pour les patients porteurs d'adénomes multiples (plus de deux), de grande taille (≥ 1 cm) ou d'histologie vilieuse de haut grade, la coloscopie s'impose dans les 3 ans. Il en est de même pour les patients porteurs de plus de 10 adénomes. Chez les patients qui ont subi une polypectomie d'un grand adénome (≥ 2 cm) ou si celui-ci a dû être réséqué par fragments, une coloscopie s'impose dans les 6 mois; il faut, en effet, vérifier si la résection a été complète.

**Adénocarcinome du côlon et du rectum**

● **Physiopathologie**

Le cancer colorectal résulte de l'accumulation de plusieurs lésions génétiques séquentielles. Tant l'architecture tissulaire que le génotype cellulaire changent avec la progression de la maladie (fig. 18-7). Au début, les mutations touchent le gène APC (environ 80 % des cancers coliques sporadiques) ou l'un des gènes de réparation des mésappariements (15 % des cancers coliques sporadiques). Le gène APC régule la croissance cellulaire et l'apoptose, et les mutations entraînent la formation de cryptes aberrantes, de dysplasies et d'adénomes; 50 % des adénomes sporadiques présentent des mutations d'APC. Les mutations des gènes de réparation des mésappariements, en empêchant la correction des erreurs de transcription de l'ADN, favorisent l'addition de mutations supplémentaires. Des mutations germinales du gène APC sont la cause de la



**Fig. 18-7. Base moléculaire du cancer colorectal.** Des lésions génétiques spécifiques se succèdent au cours de la transformation de la muqueuse colique normale en un carcinome invasif. BAX = protéine impliquée dans l'apoptose; CCHSP = cancer colorectal héréditaire sans polyposis; CCR = cancer colorectal; FCA = foyers de cryptes aberrantes; IRIL = récepteur de type II; ISM = instabilité des microsatellites; LOH = perte d'hétérozygotie (*loss of heterozygosity*); MMR = mutation affectant la réparation des mésappariements (*mismatch repair*); PAF = polyposis adénomateuse familiale; TGFβ = *transforming growth factor-β*.

PAF, et des mutations germinales des gènes de réparation des mésappariements provoquent le CCHSP (syndrome de Lynch). La pathogénie du cancer colorectal nécessite des mutations supplémentaires, y compris celle du gène *DCC* (*deleted in colon cancer*), un gène suppresseur de tumeur; de *p53*, un régulateur du cycle cellulaire; et du gène *KRAS*, dont le produit est impliqué dans la transduction des signaux mitogènes à travers les membranes cellulaires. L'accumulation de ces mutations entraîne une instabilité génétique et la perte d'hétérozygotie; du fait de la perte de chromosomes individuels lors de la mitose, les cellules ne gardent alors qu'un seul allèle d'un gène. La méthylation de l'ADN peut conduire à une inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs telles que *p14* et *p16*. D'autres altérations génétiques et épigénétiques, notamment l'expression de gènes dont les produits clivent la matrice extracellulaire et exercent une activité de protéine tyrosine phosphatase, contribuent à la dispersion des métastases.

### ● Manifestations cliniques

Chez la majorité des patients atteints de cancer colorectal, les symptômes principaux liés à la maladie primitive sont des saignements rectaux avec ou sans manifestations d'anémie, des douleurs abdominales et des changements dans la fonction intestinale. La maladie devenue systémique se manifeste alors par de l'anorexie, une perte de poids ainsi que des troubles hépatiques comme un ictère et de l'ascite (qui peut être due aussi à des métastases péritonéales). Les symptômes varient selon le site principal (fig. 18-8) : les lésions proximales sont plus susceptibles de causer des saignements et les symptômes qui y sont associés; une maladie plus distale comporte un risque plus élevé d'obstruction et de perforation. Les cancers du rectum peuvent aussi provoquer du ténésme et changer le calibre des selles. En envahissant le plexus sacral, ils causent des douleurs neuropathiques. Les patients atteints du syndrome de Gardner ou du SPJ peuvent présenter des manifestations extra-intestinales.

### ● Diagnostic

L'anamnèse, l'examen physique et l'utilisation judicieuse des tests de laboratoire et de la radiologie sont importants dans le diagnostic du cancer colorectal. Il faut interroger le patient

sur des affections antérieures comme un cancer colorectal antérieur, des polypes adénomateux, une maladie inflammatoire de l'intestin et des antécédents familiaux de néoplasie colique. À l'examen clinique, des lésions extra-intestinales caractéristiques du syndrome de Gardner ou du SPJ peuvent être remarquées. L'hypertrophie caractéristique des ganglions lymphatiques supraclaviculaires (ganglions de Virchow), une hépatomégalie, un nodule ombilical (ganglion de Sœur Marie-Joseph) ou de l'ascite sont des signes suggestifs de métastases. Le toucher rectal peut révéler un cancer rectal ou une propagation distale de la tumeur dans le péritoine pelvien (plaque de Blumer, palpée au toucher rectal). Dans 40 à 80 % des cas avancés, les selles contiennent du sang visible ou occulte (détectable par le test au gâïac). L'anémie ferriprive ou une élévation des enzymes hépatiques peut aider au diagnostic. Le taux de CEA peut être élevé, mais il n'est pas fiable pour le diagnostic car il n'est pas assez sensible.

Les méthodes diagnostiques du cancer colorectal sont similaires à celles utilisées pour la détection des polypes adénomateux. La coloscopie est l'examen de choix pour tous les patients qui ont du sang occulte dans les selles, une anémie ferriprive inexplicée, ou des signes ou des symptômes évocateurs d'un cancer colorectal (fig. 18-9). La coloscopie est plus précise que les examens radiographiques avec baryum pour la détection des tumeurs colorectales de toute taille, et offre l'avantage de permettre le dépistage de cancer synchrones et d'obtenir du tissu pour analyse histologique.

En outre, une stadification *locale* précise des cancers du rectum est primordiale. L'échographie endoscopique combine l'échographie à haute fréquence avec la vidéo-endoscopie. Elle est supérieure à la TDM et permet une détermination précise du degré d'invasion ainsi que la détection et des biopsies des ganglions lymphatiques. L'échographie endoscopique est également très sensible pour la détection des récurrences du cancer du rectum après résection locale ou résection antérieure basse. L'IRM au moyen d'une antenne endorectale, seule ou couplée à une antenne externe en réseau phasé, peut aussi fournir des informations précises pour la stadification locale du cancer du rectum. La stadification locale d'un cancer du gros intestin non rectal n'est généralement pas effectuée avant l'opération parce que cette information n'est pas utilisée pour guider le traitement.

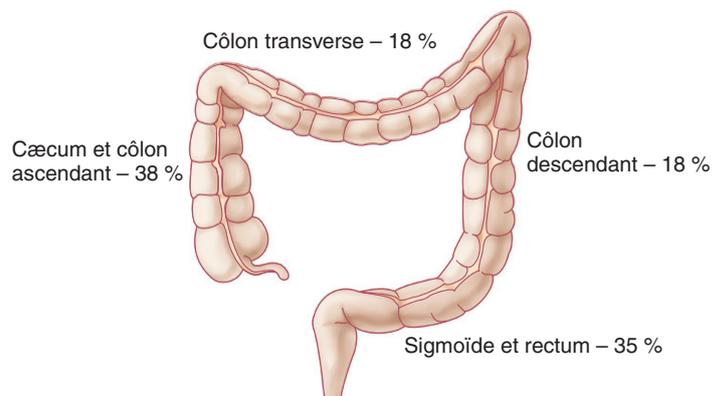


Fig. 18-8. Sites de développement d'adénocarcinome dans le gros intestin.



**Fig. 18-9. Deux manifestations de l'adénocarcinome du gros intestin.** A. Croissance exophytique à l'intérieur de la lumière. B. Lésion sténosante en « trognon de pomme ».

Puisque des métastases hépatiques empêchent la résection d'une tumeur primitive asymptomatique, de nombreuses directives consensuelles d'experts recommandent une TDM de l'abdomen et du pelvis pour les patients atteints de cancer colorectal. Une radiographie simple ou une TDM du thorax est également recommandée. La TEP a des utilisations spécifiques dans des cas définis de cancer colorectal; avant la résection d'une métastase solitaire, elle peut en effet en détecter d'autres et faire ainsi renoncer à l'intervention. La TEP peut aussi mieux décrire les anomalies observées à la TDM. Toutefois, la TEP n'a pas sa place dans les mises au point de routine. Les radiographies ordinaires de l'abdomen ne sont utiles que dans le diagnostic d'une obstruction.

### Dépistage

Le but du dépistage est de réduire la mortalité liée au cancer colorectal par résection des adénomes précurseurs et la détection d'un cancer commun à un stade précoce et curable. La longue période de latence entre la transformation d'un adénome en cancer est de l'ordre de 10 à 20 ans, ce qui rend le cancer colorectal évitable grâce à la coloscopie avec polypectomie. Comme ce cancer est lié à l'âge, la plupart des patients devraient se soumettre au dépistage dès l'âge de 50 ans. Pour les personnes à risque moyen, on dispose de diverses options (tableau 18-3) qui peuvent être divisées en deux catégories : d'une part, les analyses de selles, comme la recherche de sang occulte ou d'ADN anormal et, d'autre part, les examens directs comme la coloscopie et la sigmoïdoscopie flexible, ainsi que l'imagerie, soit la colographie par TDM, soit le lavement baryté à double contraste. Les analyses des selles sont les mieux adaptées pour la détection des cancers communs (et certains adénomes avancés), tandis que les examens directs ou par imagerie détectent à la fois les cancers et les adénomes. Ces tests peuvent être utilisés seuls ou en combinaison. Les directives actuelles émises par plusieurs sociétés reconnaissent les diverses options de dépistage, mais encouragent l'utilisation de l'endoscopie qui peut à la fois détecter et prévenir le cancer colorectal.

Les tests dits de sang occulte reposent sur la détection, dans les selles, d'hémoglobine provenant d'une tumeur hémorragique. L'analyse fait appel au réactif de gaïac ou à des anticorps. Les tests au gaïac détectent le sang dans les selles par l'activité de type peroxydasique de l'hème ou de

**Tableau 18-3 Options pour le dépistage du cancer colorectal\***

Test	Intervalle
<b>Tests qui détectent des polypes adénomateux ou un cancer</b>	
Coloscopie	Tous les 10 ans
Sigmoïdoscopie flexible <sup>†</sup>	Tous les 5 ans
Colographie TDM <sup>†</sup>	Tous les 5 ans
Lavement baryté en double contraste <sup>†</sup>	Tous les 5 ans
<b>Tests qui détectent principalement le cancer<sup>†</sup></b>	
Tests de sang occulte dans les selles	
Test gaïac de haute sensibilité pour la recherche de sang occulte	Annuellement
Test immunochimique fécal	Annuellement
ADN dans les selles	Intervalle incertain

\* Début à 50 ans pour les personnes à risque moyen.  
<sup>†</sup> Un test positif doit être suivi d'une coloscopie complète.  
 TDM = tomodensitométrie.

l'hémoglobine. Dans les tests immunochimiques, un anticorps réagit avec la globine humaine; ils sont donc plus précis. Pour les tests au gaïac, il faut recueillir deux échantillons provenant de trois selles consécutives. Pour améliorer la précision du test, les personnes qui subissent des tests au gaïac sont priées d'éviter l'aspirine, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la vitamine C, la viande rouge, la volaille, le poisson et certains légumes. Trois grandes études prospectives randomisées ont démontré que les tests fondés sur le gaïac diminuaient la mortalité du cancer colorectal de 15 à 33 %; dans le groupe d'étude, une vaste étude américaine attribue à la fréquence relativement élevée de coloscopie une diminution de 20 % de l'incidence du cancer colorectal. Les tests fondés sur le guaiac ont des sensibilités pour le cancer de 35 à 80 %. Les tests immunochimiques ne reposent pas sur une réaction de la peroxydase et peuvent donc avoir moins de faux positifs et de faux négatifs. Ils ne nécessitent pas les restrictions alimentaires imposées par les tests au gaïac. Malgré ces avantages, les études n'ont pas démontré un bénéfice net des tests immunochimiques par

rapport aux tests au gaïac très sensibles. La recherche de sang occulte dans les selles devrait être répétée chaque année, et tout résultat positif impose une coloscopie.

Les tests d'ADN dans les selles reposent sur l'observation que les adénomes et les carcinomes contiennent de l'ADN modifié, cet ADN étant éliminé dans les selles. Les trousseaux comportent une batterie de plusieurs marqueurs conçus pour la détection des mutations dans les gènes *KRAS*, *APC*, *p53*; une sonde pour *BAT-26* (un marqueur de l'instabilité des microsatellites); et un marqueur pour DIA (*DNA integrity analysis*). (Le test DIA repose sur le fait que l'ADN libéré par les cellules normales mortes par apoptose libère des fragments plus petits que les cellules cancéreuses mortes par nécrose [NdT].) Des dispositifs sont conçus pour faciliter la collecte des selles (au moins 30 g) et leur envoi. Dans le dépistage d'une population donnée, l'analyse de l'ADN des selles était plus sensible pour la détection du cancer colorectal (52 %) qu'un test au gaïac relativement insensible (Hemocult II, sans réhydratation de l'échantillon, 13 % de sensibilité). La détection des adénomes avancés (définis comme >1 cm, vilieux, ou avec dysplasie de haut grade) par un test ADN s'est avérée peu sensible : elle ne dépassait pas 15 %. L'analyse des selles par des tests ADN est plus coûteuse que par les tests de sang occulte, et il reste à définir l'intervalle optimal dans la répétition des tests.

La sigmoïdoscopie flexible permet l'examen, sur 60 cm, de la partie distale du côlon, jusqu'à à peu près l'angle colique gauche (splénique). Elle peut être faite avec un minimum de préparation colique, ne nécessite pas de sédation, et peut être réalisée par des prestataires de soins de santé primaires, des infirmières ou des aides-médecins. La sigmoïdoscopie flexible peut détecter du côté gauche des cancers ou des polypes. La détection d'un adénome doit être suivie d'une coloscopie totale, en raison de la forte prévalence de néoplasie synchrone dans le côlon proximal non examiné. Des études cas-témoins ont montré que la sigmoïdoscopie flexible était associée à une réduction de 60 à 80 % de la mortalité par cancer colorectal du segment colique examiné, un effet qui persiste jusqu'à 10 ans. Dans un essai randomisé, une sigmoïdoscopie flexible unique effectuée une fois entre 55 et 64 ans réduit l'incidence du cancer colorectal de 23 % et la mortalité de 31 %<sup>1</sup>. Une sigmoïdoscopie doit être répétée tous les 5 ans et peut être combinée avec des tests annuels de sang occulte.

La coloscopie permet un examen complet du côlon, ainsi que la résection d'un adénome et donc la prévention du cancer. Aux États-Unis, elle est généralement pratiquée sous sédation, après préparation colique par voie orale, et par des médecins ayant reçu une formation spécifique en coloscopie et polypectomie. On ne dispose pas d'études directes randomisées évaluant l'efficacité de la coloscopie pour le dépistage, mais d'abondantes données probantes ont été acquises. La coloscopie est généralement utilisée comme la technique de référence pour l'évaluation d'autres méthodes de dépistage. Dans une grande étude randomisée au Minnesota sur la recherche de sang occulte fécal, une diminution de l'incidence du cancer a été observée qui ne pouvait s'expliquer que par l'utilisation de la coloscopie et de la polypectomie à une fréquence plus élevée dans la population soumise au dépistage. Des études cas-témoins de la sigmoïdoscopie démontrent une réduction de la mortalité

par cancer colorectal, ce qui devrait être également valable pour la coloscopie. La National Polyp Study, qui a suivi des patients après une polypectomie, a constaté que l'incidence du cancer colorectal a été réduite de 76 à 90 % par rapport aux trois populations de référence. Cependant, de récents essais d'intervention diététique et chimiothérapeutique ont trouvé moins d'effet; aussi, l'ampleur de l'avantage est actuellement incertaine. Si la coloscopie de dépistage est normale, le contrôle suivant peut avoir lieu 10 ans après.

Le lavement baryté à double contraste évalue l'ensemble du côlon; la muqueuse est couverte par du baryum de haute densité et par insufflation d'air au moyen d'une sonde rectale. On obtient plusieurs radiographies en faisant varier la position du patient sous fluoroscopie. Cette technique nécessite une préparation du côlon et expose le patient à une petite quantité de rayonnements ionisants. Il n'existe aucune étude sur le lavement baryté en double contraste comme test de dépistage. Sa sensibilité est de 85 à 97 % dans la détection du cancer du côlon, mais sa sensibilité pour détecter des adénomes de grande taille n'est que de 48 à 73 %. L'examen doit être répété tous les 5 ans. La découverte d'un polype de plus de 5 mm devrait entraîner une coloscopie.

La colographie par TDM (ou *coloscopie virtuelle*) utilise la technologie TDM multidétecteur qui fournit des images de la totalité du côlon en deux ou trois dimensions. Elle exige une préparation adéquate du côlon et une distension gazeuse de l'intestin à l'aide d'une sonde rectale. Le marquage des selles résiduelles par ingestion de baryum ou d'un produit de contraste iodé est fréquemment utilisé. La TDM est réalisée avec le patient en position couchée sur le dos et sur le ventre. Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité de la colographie par TDM à diminuer l'incidence et la mortalité du cancer colorectal. Cette technique a été comparée à la coloscopie habituelle pour un dépistage de tumeurs malignes dans une population donnée<sup>2</sup>. La sensibilité de la colographie par TDM pour les grands polypes ( $\geq 10$  mm) est de 85 à 93 %, avec une spécificité de 97 %; pour les polypes de 6 à 9 mm, la sensibilité est de 70 à 86 % et la spécificité de 86 à 93 %; la sensibilité pour la détection du cancer colorectal (96 %) est comparable à celle de la coloscopie. Bien que l'intervalle optimal pour la répétition du test n'ait pas été établi, il est recommandé que le dépistage par colographie par TDM commence à l'âge de 50 ans; s'il est négatif, il doit être répété à intervalles de 5 ans. Si un polype dépassant 5 mm est trouvé, la coloscopie est indiquée.

### Stadification

La stadification précise du cancer colorectal est de la plus haute importance pour l'évaluation du pronostic et le choix du traitement le plus approprié. Les systèmes de classification TNM des cancers du gros intestin utilisés par l'American Joint Committee on Cancer et l'International Union Against Cancer sont identiques (tableau 18-4). A la différence de nombreuses tumeurs solides (mais pas celles d'origine GI, sauf pour le cancer anal), les cancers colorectaux ne sont pas stadifiés selon la taille. Les cancers de stade I sont pénétrants, mais ne traversent pas la paroi intestinale (T1-2N0M0), tandis que les cancers de stade II traversent la paroi sans propagation aux ganglions lymphatiques régionaux. Aux États-Unis, environ 40 % des patients se présentent avec un cancer au stade I ou II. Les cancers de

Tableau 18-4 Stadification des adénocarcinomes colorectaux

Stade	Tumeur	Ganglion (nœud)	Métastase
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
IVA	Tout T	Tout N	M1a
IVB	Tout T	Tout N	M1b

Tis = in situ; T1 = sous-muqueuse; T2 = muscularis propria; T3 = tissu subséreux, péricolorectal; T4a = péritoine viscéral; T4b = autres structures.

N1a = 1 ganglion régional; N1b = 2-3 ganglions régionaux; N1c = satellite(s) sans ganglions régionaux; N2a = 4-6 ganglions régionaux; N2b = ≥ 7 ganglions régionaux.

M1a = 1 organe; M1b = > 1 organe, péritoine.

stade III ont envahi des ganglions lymphatiques régionaux; environ 40 % des patients consultent à ce stade. Les 20 % restants sont au stade IV, c'est-à-dire qu'ils ont des métastases à distance, le plus souvent hépatiques, pulmonaires, dans des ganglions éloignés et le péritoine. Les cancers primitifs du rectum, en raison de l'accès rapide à la circulation systémique, peuvent métastaser dans les poumons tout en respectant le foie, un mode de propagation nettement inhabituel dans les cancers proximaux du gros intestin.

### Surveillance

La surveillance doit être entreprise chez les patients dont l'état général leur permet de subir une métastasectomie ou un traitement systémique du cancer colorectal récidivant. L'American Society of Clinical Oncology recommande une TDM annuelle du thorax et de l'abdomen pendant 3 ans après résection d'une tumeur primitive à haut risque, avec en plus une TDM pelvienne en cas d'origine rectale. La coloscopie doit également être effectuée après 3 ans, puis tous les 5 ans, avec une sigmoïdoscopie flexible, recommandée aux patients atteints de cancer du rectum qui n'ont pas subi de radiothérapie. Les examens physiques doivent être effectués tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans, puis tous les 2 ans pendant au moins 2 ans de plus. Le taux de CEA doit être vérifié tous les 3 mois pendant au moins 3 ans.

### ● Pronostic

Le pronostic des patients atteints de cancer colorectal dépend essentiellement du stade. La survie à 5 ans pour les patients atteints d'un adénocarcinome du côlon proximal

varie d'un minimum de 6 à 8 % pour les personnes ayant une maladie métastatique à environ 95 % pour les tumeurs de stade I réséquées. Les taux correspondants pour les cancers du rectum sont globalement similaires à légèrement inférieurs, allant de 4 à 72 %. Outre le stade TNM, d'autres facteurs annonciateurs d'évolution plus défavorable chez les patients subissant une résection à visée curative sont : le sous-type histologique « bague à chatons » (voir la section « Physiopathologie »), l'invasion lymphovasculaire et péri-neurale, l'absence de réponse lymphoïde, la présence d'une obstruction clinique préopératoire, des taux sériques élevés du marqueur tumoral CEA (également en préopératoire), des marges positives, un grade tumoral élevé et une maladie à microsatellites stables. À la différence de nombreuses tumeurs solides provenant de l'extérieur du tractus GI, la taille des cancers colorectaux n'influence pas le pronostic.

Les facteurs génétiques jouent aussi un rôle important, même en situation métastatique. Les patients atteints de tumeurs induites par des mutations de *BRAF* semblent avoir un avenir plus sombre. Les mutations de *KRAS* étaient considérées autrefois comme ayant une valeur pronostique, mais elles semblent maintenant n'être prédictives que de l'absence de réponse à certains types de thérapie systémique.

## Traitement

### Chimioprévention

Les AINS, y compris l'aspirine, sont censés réduire la formation des adénomes et inhiber le développement du cancer du côlon en inhibant la cyclo-oxygénase et ainsi la génération des prostaglandines. Les prostaglandines (par exemple  $E_2$ ) favorisent la prolifération cellulaire et la croissance tumorale. Chez les patients atteints de polypose familiale, l'AINS sulindac fait régresser des adénomes et inhibe leur récurrence. Des études épidémiologiques ont montré une diminution de la fréquence des cancers colorectaux chez les sujets prenant régulièrement un AINS. Des essais randomisés de l'aspirine ont montré 20 à 40 % de réduction des récurrences d'adénome et une réduction de 70 % de l'incidence du cancer colorectal lorsque la prise d'au moins 75 mg d'aspirine par jour est maintenue pendant 5 ans ou plus<sup>3</sup>. Le célécoxib, un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase 2, a montré des diminutions similaires dans la récurrence des adénomes, mais son utilisation est limitée par des préoccupations concernant le risque cardiovasculaire. Des suppléments de calcium (1200 mg/jour) se sont avérés capables de diminuer le taux d'adénomes métachrones de 20 %. Cependant, la vaste étude Women's Health Trial, avec 36 000 participants, a constaté que le calcium (1000 mg) et la vitamine D (400 UI) n'ont eu aucun effet sur l'incidence du cancer colorectal<sup>4</sup>. Actuellement, l'utilisation systématique de l'aspirine pour la prévention et le calcium n'est pas recommandée, mais elle peut être considérée sur une base individuelle.

### Prévention alimentaire

Des études épidémiologiques ont rapporté des corrélations entre le cancer colorectal et l'obésité, le tabagisme, la sédentarité, la consommation excessive d'alcool et une alimentation riche en matières grasses et pauvre en fruits, légumes et fibres. Ces observations suggèrent que des modifications de

mode de vie peuvent diminuer le risque de cancer colorectal. Malheureusement, trois essais randomisés de modestes changements alimentaires (10 % de matières grasses en moins, 25 à 75 % de fibres en plus, 50 % de fruits et légumes en plus) n'ont montré aucune réduction significative des adénomes ou des cancers colorectaux après 3 à 8 ans de suivi.

### Chirurgie

La résection est le traitement primaire pour les patients atteints de cancer colorectal régional confiné. Des patients bien sélectionnés avec une maladie métastatique peuvent aussi subir une intervention chirurgicale à visée curative. Le but de la chirurgie curative de l'adénocarcinome du côlon est l'élimination de la tumeur avec une marge négative, ainsi que le retrait en bloc des artères principales et des vaisseaux lymphatiques irriguant ce segment de l'intestin. Afin d'obtenir une stadification précise, il faut prélever un minimum de 12 ganglions lymphatiques pour examen microscopique. Des cancers du côlon synchrones peuvent être retirés individuellement ou par colectomie subtotal, et les tumeurs adhérentes aux structures adjacentes doivent être réséquées en bloc. Une ovariectomie prophylactique n'est plus recommandée, mais les femmes ayant un ovaire nettement envahi devraient subir une ovariectomie bilatérale en raison du risque relativement élevé de l'implication de l'ovaire controlatéral. Actuellement, on pense qu'une résection laparoscopique, qui nécessite un temps de récupération légèrement plus court, serait aussi efficace que la résection à ciel ouvert <sup>5</sup>.

Pour les cancers primitifs du rectum, en général, l'attitude chirurgicale est similaire. Une exérèse mésorectale totale (suppression en bloc de l'enveloppe lymphovasculaire et de la graisse qui entoure le rectum) est recommandée pour les cancers distaux, alors qu'une exérèse mésorectale spécifique de la tumeur (suppression en bloc du mésorectum 5 cm en aval de la tumeur) devrait suffire pour les tumeurs rectales supérieures. Une exérèse transanale locale est acceptable pour des cancers du rectum bas, bien sélectionnés et comportant un risque minimal d'atteinte ganglionnaire. Les critères de sélection sont les suivants : maladie T1, taille inférieure à 3 cm, bas grade (bien différencié), localisation dans les 8 cm de la marge anale, aucune invasion lymphovasculaire, et atteinte de moins d'un tiers de la circonférence du rectum.

Jusqu'à tout récemment, les patients atteints de cancers colorectaux primitifs synchrones et de métastases inopérables subissaient une résection de la tumeur primitive, indépendamment du fait qu'ils aient été ou non symptomatiques. Cette pratique pouvait évidemment retarder le traitement systémique chez des patients clairement plus susceptibles de mourir de leurs métastases avant de souffrir de graves complications de la tumeur intacte du gros intestin. Des données récentes suggèrent que les patients au stade IV avec une tumeur primitive asymptomatique peuvent sans risque commencer une thérapie systémique sans passer par la chirurgie, avec un risque faible de développer de graves complications nécessitant une intervention urgente. Les patients ayant un cancer rectal primitif courent un risque un peu plus élevé d'être victimes de complications que les porteurs de tumeurs du gros intestin proximal.

Les tumeurs obstructives doivent être réséquées, dans la mesure où elles peuvent l'être entièrement, une anastomose intestinale étant généralement acceptable dans ce contexte. Une dérivation proximale seule peut être nécessaire, surtout lorsque le cancer,

avancé très localement, ne peut être réséqué; si la tumeur primitive répond au point où elle pourra être éliminée plus tard, une résection suivie de fermeture de la stomie est raisonnable. Une endoprothèse placée par endoscopie peut être utile pour soulager une obstruction aiguë. Un intestin perforé est habituellement réséqué, avec le choix de l'anastomose, avec ou sans dérivation, en fonction d'un certain nombre de facteurs, y compris le degré de contamination fécale et l'état général du patient.

### Radiothérapie

La radiothérapie peut être utilisée comme traitement curatif ou palliatif du cancer du gros intestin. En général, elle joue un rôle nettement plus important dans le traitement d'une tumeur primitive du rectum que dans celui d'une tumeur du côlon. Des essais menés dans une institution unique ont montré que l'irradiation améliore le contrôle local après résection de cancers à haut risque du gros intestin proximal (côlon), mais ces résultats n'ont pas été confirmés dans un essai randomisé intergroupe qui a été clôturé prématurément en raison de la lenteur du recrutement. Les recommandations actuelles pour la radiothérapie adjuvante du lit de la tumeur après résection d'un cancer du côlon sont : des marges positives ou une perforation localisée. Certains auteurs préconisent également cette stratégie dans le cancer du côlon à risque particulièrement élevé de récurrence locale (tumeurs dans le côlon ascendant ou descendant au stade T4, T3N1-2), mais cette recommandation n'est pas universellement acceptée. L'irradiation peut encore s'avérer utile dans le traitement des métastases du cancer du côlon dans les os, le cerveau, le foie et le poumon, ainsi que dans les cas de saignements, d'obstruction et de tumeur non résécable, localement avancée.

Une indication importante de l'irradiation dans le traitement définitif de l'adénocarcinome du gros intestin implique un traitement périopératoire pour cancer du rectum résécable. Elle est aussi couramment associée à la chimiothérapie pour des tumeurs localement avancées invasives, qui parfois deviennent résécables après thérapie. Comme pour les tumeurs primitives du côlon, on peut recourir à l'irradiation pour arrêter des saignements, lever une obstruction ou traiter certaines métastases de cancer du rectum.

### Traitements systémiques et combinés

Dans le contexte de thérapie adjuvante et de métastases, une pyrimidine fluorée constitue le médicament de base du traitement du cancer colorectal. La préparation la plus couramment utilisée est le 5-fluorouracile (5-FU), bien que des promédicaments oraux soient de plus en plus utilisés. Le 5FU vise la thymidylate synthase et inhibe ainsi la synthèse d'ADN et/ou sa réparation. Il peut également être incorporé dans l'ARN, interférant avec le processus ultérieur. Bien qu'il ne soit pas particulièrement efficace en monothérapie (voir plus loin), on peut améliorer l'efficacité du 5-FU en adaptant son mode d'administration (en prolongeant la perfusion) et en l'associant à divers modulateurs biochimiques, le plus souvent la leucovorine. D'autres agents couramment utilisés dans le traitement du cancer colorectal comprennent l'irinotécan, un inhibiteur de la topo-isomérase I, et l'oxaliplatine, un sel de platine de troisième génération qui établit des liens entre brins internes et externes d'ADN, ce qui inhibe la réplication.

Les patients atteints d'un cancer du côlon à un stade I ont, après résection, un taux élevé de guérison, et cela ne peut pas être facilement amélioré par un traitement systémique. Chez les patients à un stade II, qui ont un risque plus élevé de rechute (survie sans événement d'environ 76 % à 3 ans), la thérapie systémique avec le 5-FU et l'acide folinique améliore ce chiffre d'environ 3 % pour un groupe non sélectionné de patients sans envahissement ganglionnaire. Les patients porteurs de tumeurs avec des microsatellites hautement instables ont, en général, un meilleur pronostic mais peuvent en fait avoir de moins bons résultats avec le 5-FU, bien que cela soit controversé. En général, le traitement des stades II reste controversé : certains experts suggèrent que le bénéfice de la thérapie systémique est aussi grand que celui obtenu en cas de stade III, tandis que d'autres soulignent le faible gain absolu et ne prônent pas cet usage. Certaines catégories de stade II sont considérées comme à risque particulièrement élevé de récurrence (par exemple en cas d'obstruction clinique). Ces patients reçoivent habituellement une chimiothérapie postopératoire, souvent avec des régimes couramment prescrits aux patients atteints d'un cancer de stade III. La radiothérapie a été testée chez des patients que l'on considérait être plus à risque de récurrence locale que la moyenne (tumeurs T4), mais son application n'est pas habituelle. Enfin, il est probable que les études génétiques pourront servir à identifier les patients à risque plus élevé de rechute ou qui ont une plus grande chance de bénéficier d'un traitement systémique ; ainsi, le traitement de patients soigneusement sélectionnés au stade II de la maladie pourrait devenir la norme.

Chez les patients atteints de cancer du côlon au stade III, la survie à 5 ans sans maladie est d'environ 40 à 45 %. Sauf comorbidités significatives ou autres facteurs de confusion, tous les patients avec envahissement ganglionnaire reçoivent un traitement systémique adjuvant. Les combinaisons de 5-FU et d'oxaliplatine (habituellement FOLFOX [fluorouracile, acide folinique, oxaliplatine]) améliorent nettement la survie à long terme et constituent des traitements standard<sup>6</sup>. Des schémas contenant l'irinotécan et des agents biologiques (bevacizumab, cétuximab) sont très efficaces dans le traitement de la maladie au stade avancé (voir plus loin), mais curieusement, ils ne sont pas clairement bénéfiques pour les patients quand ils sont donnés en postopératoire. Les patients qui ne sont pas candidats à une chimiothérapie d'association sont parfois traités par la capécitabine, un promédicament oral qui se transforme en 5-FU par étapes enzymatiques séquentielles. En thérapie adjuvante, la capécitabine a été combinée avec l'oxaliplatine de manière efficace et relativement sûre. À propos de chimiothérapie adjuvante, des questions restent en suspens. Une cure de durée plus courte (3 mois par rapport à la norme de 6 mois) serait-elle aussi efficace ? Chez les patients âgés, les nouvelles combinaisons thérapeutiques seront-elles plus efficaces que la seule fluoropyrimidine ?

### Adénocarcinome rectal

Les indications de radiothérapie sont légèrement différentes pour les patients atteints d'un adénocarcinome rectal primitif, en raison de la difficulté d'atteindre des marges circonférentielles (radiales) négatives. En d'autres mots, le risque de récurrence locale est beaucoup plus important. En général, les patients atteints de cancer du rectum, après avoir subi une résection standard pour les tumeurs de stade I, ne reçoivent pas de traitement

supplémentaire. Cependant, les patients à risque plus élevé (stade T2, T1 avec histologie peu différenciée, invasion péri-neurale ou lymphovasculaire, ou marges étroites) traités par exérèse locale devraient subir une irradiation pelvienne postopératoire avec ou sans chimiothérapie au 5-FU, ou ils devraient être réopérés pour exérèse totale du mésorectum. L'irradiation est la norme pour les adénocarcinomes rectaux de stades II et III ; elle peut ainsi diminuer la fréquence de rechute locale, augmenter les chances de préservation du sphincter (en cas de cancer à localisation basse) et peut-être améliorer la survie. Les questions principales concernent le choix du moment (en pré- ou postopératoire), la longueur du traitement et l'utilité éventuelle d'y associer une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. Si une réduction de la taille de la tumeur n'est pas nécessaire, une irradiation préopératoire de courte durée (5 jours) sans chimiothérapie peut être appliquée. Lorsque l'irradiation a été de courte durée, les patients nécessitent encore, après l'opération, un traitement systémique, soit avec une seule fluoropyrimidine (stade II), soit avec une combinaison de fluoropyrimidine, oxaliplatine (envahissement ganglionnaire), afin de minimiser le risque de métastases à distance. Une irradiation de longue durée (environ 5,5 semaines) est particulièrement importante lorsqu'une attrition de la tumeur est nécessaire pour rendre la chirurgie faisable ou plus facile. Elle est généralement combinée avec une perfusion continue de 5-FU ou de capécitabine, et elle peut être administrée en pré- ou postopératoire (si le patient n'a pas reçu de radiothérapie préopératoire de courte durée). Inclure l'oxaliplatine en préopératoire n'améliore pas les résultats et n'est pas recommandé en dehors d'un essai clinique, en raison de sa toxicité plus élevée. L'oxaliplatine peut être utilisé en postopératoire si les tissus réséqués montrent un envahissement ganglionnaire. En cas de longue radiothérapie préopératoire (en comparaison d'une cure postopératoire), le traitement est moins toxique et peut offrir un meilleur contrôle local<sup>7</sup>. Il nécessite, toutefois, un bilan préopératoire précis (afin d'éviter le traitement de patients qui pourraient être au stade I). En cas de cancer du rectum, des patients soigneusement sélectionnés, considérés comme à faible risque de récurrence locale (T3N0 ou T1-2N1), peuvent être traités, sans irradiation, par une exérèse totale du mésorectum associée au meilleur traitement systémique, administré le plus souvent après l'opération.

### Cancer colorectal métastatique

La maladie métastatique est traitée de manière identique, quel que soit le site d'origine (côlon ou rectum). Soumis uniquement aux meilleurs soins de soutien, les patients atteints de cancer colorectal métastatique incurable ont une survie médiane d'environ 6 mois ; celle-ci peut toutefois être allongée à près de 2 ans depuis l'adoption de nouvelles thérapies systémiques. Par exemple, avec une fluoropyrimidine en monothérapie, la survie médiane est de 10 à 13 mois ; elle passe à environ 15 à 20 mois avec l'ajout d'un autre médicament de chimiothérapie efficace (irinotécan ou oxaliplatine), et à 23 mois si les deux sont combinés avec le 5-FU. Fait intéressant, les résultats à long terme semblent être similaires quel que soit le médicament (oxaliplatine ou irinotécan) ajouté d'abord au 5-FU (bien que la toxicité varie selon le médicament donné), ou même indépendamment du fait que le 5-FU est utilisé en premier lieu et la combinaison appliquée plus tard, dans la mesure où les patients sont exposés finalement à tous les agents actifs.

On dispose maintenant de médicaments plus faciles à utiliser et moins toxiques que les agents habituels, mais ils ne sont pas nécessairement plus efficaces. La capécitabine, un promédicament oral activé en 5-FU en trois étapes enzymatiques séquentielles, peut remplacer le 5-FU, seule ou combinée avec l'oxaliplatine (bien que ce dernier médicament nécessite également un accès par voie intraveineuse).

Les découvertes récentes concernent surtout des agents biologiques qui, à ce jour, sont tous des anticorps monoclonaux; dans le cadre des cancers colorectaux, les petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase semblent généralement inefficaces. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur de croissance endothélial vasculaire, un important médiateur de l'angiogenèse. En monothérapie, il est peu actif contre le cancer colorectal, mais il allonge l'intervalle sans progression lorsqu'il est ajouté à l'irinotécan ou à l'oxaliplatine <sup>8,9</sup>. Aux États-Unis, le bevacizumab avec FOLFOX ou FOLFIRI (fluorouracile, acide folinique, irinotécan) représente désormais le traitement de première ligne pour les patients atteints de cancer du côlon avancé.

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor* [EGFR]) est une autre cible importante dans le cancer colorectal avancé. Le cétuximab et le panitumumab sont des anticorps monoclonaux (respectivement chimérique et humain) dirigés contre l'EGFR. Ils sont actifs en monothérapie contre le cancer colorectal <sup>10</sup>, mais chacun peut être combiné avec une chimiothérapie pour améliorer, au moins, la survie sans progression <sup>11</sup>. Bien que les deux agents semblent efficaces en première ligne ou en utilisation plus tardive, l'efficacité est limitée aux patients dont la tumeur ne comporte pas de mutation du gène *KRAS*.

### Traitement des métastases locales

La résection complète de métastases hépatiques ou pulmonaires peut être suivie d'une survie à long terme et constitue la thérapie

de référence pour des patients sélectionnés atteints de cancer colorectal. La majorité des données disponibles concernent la métastasectomie hépatique. Les taux actuariels de survie à 5 ans dans des études monocentriques ont été de l'ordre de 25 à 40 %. Toutefois, des rechutes surviennent encore après 5 ans, ce qui suggère que ce pourcentage ne reflète pas le nombre réel de *guérisons* par chirurgie. Ce chiffre, calculé à partir des taux de survie à 10 ans, se situe probablement entre 17 et 25 %, ce qui se compare toujours favorablement à la survie des patients atteints de cancer colorectal avec métastases hépatiques et qui ne subissent pas de résection. Le rôle réel de la thérapie systémique périopératoire chez les personnes subissant une métastasectomie n'est pas bien défini, mais la plupart des experts préconisent 6 mois de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine avec ou sans oxaliplatine. Il faut savoir que le bevacizumab peut affecter la cicatrisation des plaies; il ne peut donc pas être utilisé durant la période périopératoire immédiate.

De petites métastases hépatiques non résécables en raison de leur emplacement anatomique ou chez un patient fragile incapable de subir une résection hépatique peuvent être éliminées par radiofréquence; dans ce procédé, un courant électrique alternatif produit de la chaleur qui détruit les cellules malignes par coagulation des protéines. On ne dispose pas de résultats d'un essai randomisé comparant la résection à l'ablation par radiofréquence, mais il semble que le contrôle local obtenu par cette dernière soit inférieur. Pour traiter des métastases non résécables à prédominance hépatique, d'aucuns préconisent une perfusion dans l'artère hépatique de médicaments de type fluoropyrimidine. D'autres techniques, comme la chimio-embolisation, sont utiles en cas de tumeur hépatique d'autre origine que colorectale (par exemple un carcinome hépatocellulaire), mais on ne dispose d'aucune donnée démontrant leur utilité dans le traitement de métastases hépatiques du gros intestin.

## Conclusion

Le cancer colorectal demeure un problème important, malgré le fait que la plupart des cas peuvent être évités. Des gains importants ont été réalisés en termes de survie globale, mais la grande majorité des patients à un stade avancé succombent encore à leur cancer. Bien qu'un traitement quelque peu individualisé puisse être proposé aux patients (par exemple la sélection d'un agent chimiothérapeutique fondée sur la toxicité ou le non-recours à un anticorps anti-EGFR chez les personnes atteintes d'une tumeur liée à une mutation de *KRAS*), les thérapies individualisées relèvent davantage de l'espoir que de la réalité.

## Références

- Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; **375**: 1624–33.
- Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1207–17.
- Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; **376**: 1741–50.
- Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; **354**: 684–96.
- Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST study group trial. *Ann Surg* 2007; **246**: 655–64.
- Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 3109–16.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1731–40.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2335–42.
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 2013–9.
- Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, et al. An open-label randomized phase 3 clinical trial of panitumumab plus best supportive care versus best supportive care in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1658–64.
- Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; **360**: 1408–17.

## Lectures suggérées

- Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; **375** : 1030–47. *Revue.*
- Damjanaov N, Weiss J, Haller DG. Resection of the primary colorectal cancer is not necessary in nonobstructed patients with metastatic disease. *Oncologist* 2009; **14** : 963–9. *Revue de la littérature moderne, avec des recommandations pour le traitement (ou non) du cancer colorectal primitif chez les patients qui ont aussi une maladie métastatique.*
- Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors : a meta-analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol* 2010; **28** : 1247–53. *Bien que non limitée aux TSIG intestinales, cette méta-analyse traite des résultats thérapeutiques de l'imatinib dans les maladies avancées, y compris les résultats chez les patients atteints de tumeurs avec des mutations de l'exon 9 (nettement plus fréquentes chez les personnes atteintes d'une tumeur primitive de l'intestin grêle).*
- Holden DJ, Jonas DE, Porterfield DS, et al. Systematic review : enhancing the use and quality of colorectal cancer screening. *Ann Intern Med* 2010; **152** : 668–76. *Revue.*
- Hyslop T, Weinberg DS, Schulz S, et al. Occult tumor burden predicts disease recurrence in lymph node–negative colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011; **17** : 3293–303. *En cas de cancer colorectal sans extension ganglionnaire apparente, la charge tumorale moléculaire dans les ganglions lymphatiques est indépendamment associée à l'intervalle de temps avant la récurrence et à la survie sans maladie.*

# Cancer pancréatique

Margaret Tempero et Randall Brand

(Chapitre 200, extrait de l'ouvrage *Goldman's Cecil Medicine*, 24<sup>th</sup> edition)

## ● Définition

Le *cancer pancréatique* désigne généralement l'adénocarcinome canalaire, car plus de 90 % des tumeurs pancréatiques dérivent de l'épithélium canalaire. Les autres tumeurs de cet organe sont les tumeurs endocrines (chapitre 20), les tumeurs carcinoïdes, les lymphomes, les tumeurs kystiques et des cancers rares comme les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes à cellules géantes, les carcinosarcomes, les histiocytomes fibreux malins, les tumeurs pseudopapillaires solides, les sarcomes et les pancréaticoblastomes.

## ● Épidémiologie

Le cancer du pancréas est la quatrième cause la plus fréquente de décès par cancer aux États-Unis, malgré sa faible incidence : chaque année, environ 42 500 tumeurs du pancréas sont diagnostiquées et causeront 35 200 morts liées à ce cancer. Dans le monde entier, le cancer du pancréas représente 2 % des cancers. Son incidence est plus élevée dans les pays développés que dans les pays en développement, mais elle varie moins de deux fois entre les diverses parties du monde. Le taux de survie à 5 ans pour un adénocarcinome du pancréas est inférieur à 5 %, et la plupart des patients meurent dans les deux premières années. Le risque de développer un cancer du pancréas augmente avec l'âge, avec un pic au cours des septième et huitième décennies. Le risque est presque équivalent chez les hommes et les femmes.

Le cancer du pancréas est plus fréquent chez les Afro-Américains, les Maoris néo-zélandais et les Polynésiens. Le tabagisme est le facteur de risque environnemental le plus évident, augmentant de 1,5 à 5,5 fois la fréquence du cancer du pancréas. Les autres facteurs de risque sont : un indice de masse corporelle trop élevé, une pancréatite chronique, une consommation élevée de graisses animales et un contact prolongé avec des produits pétroliers et de la pâte à bois. Une modeste augmentation du risque, moins de deux fois, est associée aux groupes sanguins A, AB et B par rapport au groupe O et avec des polymorphismes dans trois locus sur les chromosomes 13q22.1, 1q32.1 et 5p15.33.

L'association entre le cancer du pancréas et le diabète est complexe. Le diabète ou intolérance au glucose est observé chez 80 % des patients au moment du diagnostic de leur cancer du pancréas, et le diabète est souvent décrit comme un facteur de risque. Toutefois, le diabète est généralement d'ap-

parition récente et peut s'améliorer ou disparaître après résection de la tumeur. Une étude de population indique qu'environ 1 % des patients qui développent un diabète après l'âge de 50 ans auront un diagnostic de cancer du pancréas dans les 3 ans avant ou après l'apparition du diabète, et un diagnostic de diabète sera posé chez la plupart de ces personnes dans les 6 mois de détection de cancer pancréatique. Ainsi, le diabète peut être un signe de cancer du pancréas sous-jacent.

Le plus grand facteur de risque de développer un cancer du pancréas est une prédisposition génétique. On estime que jusqu'à 10 % des patients atteints de cancer du pancréas ont un ou plusieurs parents du premier ou du second degré atteints de la maladie. Les syndromes héréditaires reconnus comprennent la pancréatite héréditaire, la mutation du gène *BRCA2* (chapitre 23), le syndrome familial des multiples nævus atypiques avec mélanome et une mutation germinale de *p16*, le cancer colorectal héréditaire sans polypose (chapitre 18), la polypose de Peutz-Jeghers (chapitre 18) et l'ataxie-télangiectasie. Dans la plupart des familles, les facteurs génétiques responsables de la prédisposition ne sont pas connus.

Avec la généralisation de l'imagerie abdominale, les kystes pancréatiques sont détectés de plus en plus souvent et sont classés comme néoplasiques ou non néoplasiques. Les néoplasiques sont constitués de ceux qui ont un potentiel malin comme la tumeur intracanaire papillaire mucineuse du pancréas (TIPMP), la tumeur kystique mucineuse et les rares tumeurs solides et pseudopapillaires. Ceux qui n'ont pas de potentiel malin comprennent le cystadénome séreux et des kystes lymphoépithéliaux. La TIPMP affecte de manière égale les femmes et les hommes ; elle est généralement située dans la tête du pancréas. D'autres tumeurs kystiques surviennent le plus souvent chez des femmes jeunes et d'âge moyen et sont situées dans le corps ou la queue du pancréas.

## ● Physiopathologie

Trois états précurseurs principaux de l'adénocarcinome pancréatique invasif ont été identifiés : le néoplasme intra-épithélial pancréatique (*pancreatic intraepithelial neoplasia* [PanIN]), la TIPMP et le néoplasme mucineux kystique (*mucinous cystic neoplasm* [MCN]). Le PanIN est le type le plus répandu de précurseur provenant des cellules épithéliales canalaire. On présume que ces lésions progressent comme suit : absence de dysplasie, dysplasie modérée

(limite), dysplasie de haut grade (carcinome in situ), carcinome invasif. Avec l'aggravation de l'atypie canalaire, la fréquence des altérations génétiques associées augmente (fig. 19-1). Contrairement aux lésions PanIN, les TIPMP et les MCN sont détectables par tomographie (TDM) ou par échographie endoscopique (écho-endoscopie). Bien que responsables d'une minorité de cancers du pancréas (moins de 15 %), les TIPMP et les MCN montrent qu'il est possible d'identifier une lésion précancéreuse pancréatique, en particulier grâce à la généralisation des techniques d'imagerie abdominale non invasive et de haute résolution.

L'adénocarcinome canalaire et ses variantes se caractérisent par une réaction desmoplastique dense entourant une masse compacte de tissu pancréatique dur qui peut envahir les vaisseaux mésentériques et impliquer des tissus périneuronaux et des canaux lymphatiques ou des ganglions. Comme environ 75 % des cancers pancréatiques sont situés dans la tête du pancréas, les tableaux cliniques habituels sont liés à l'invasion ou la compression des canaux biliaires ou pancréatiques. Le duodénum, l'estomac et le côlon peuvent être envahis ou comprimés. Les cancers du pancréas autres que l'adénocarcinome canalaire, comme les tumeurs des cellules des îlots ou des lymphomes, ont tendance à être plus mous et moins fibreux et ont donc tendance à provoquer une distorsion plutôt qu'un encastrement ou une compression des structures adjacentes.

Les gènes suppresseurs de tumeurs qui sont le plus fréquemment mutés dans les adénocarcinomes du pancréas sont *p16* (95 %), *p53* (50 à 75 %) et *DPC4* (55 %). *K-ras*, qui est l'oncogène le plus fréquemment activé, est impliqué dans environ 95 % des cancers pancréatiques avancés. Une analyse génétique approfondie de 24 cancers du pancréas a séquencé, au moyen des techniques les plus récentes, 20735 gènes ainsi que l'expression génique et la détermination du nombre de copies géniques; elle a révélé, en moyenne, un total de 63 gènes modifiés par la tumeur. La variabilité des gènes mutés d'une tumeur à l'autre était importante, mais 12 voies de signalisation et processus cellulaires avaient au moins un gène

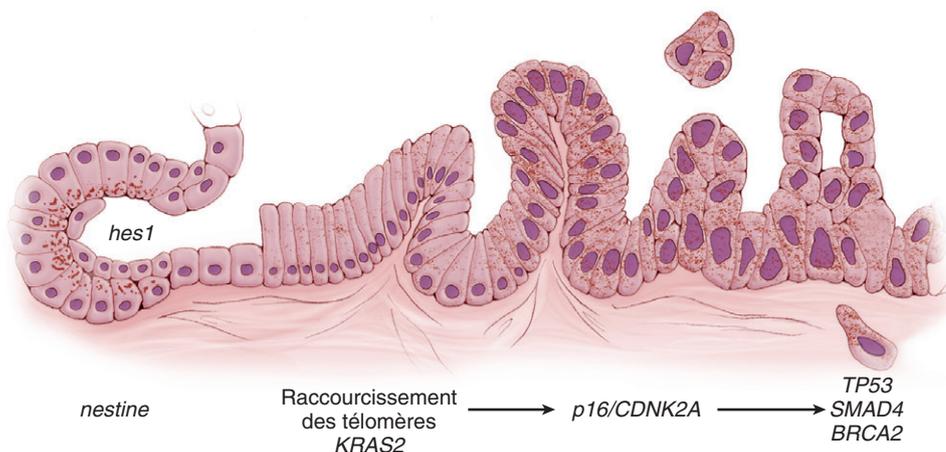
muté dans environ 70 % des tumeurs. Les six voies spécifiques qui avaient des modifications d'au moins un des gènes dans l'ensemble des 24 cancers pancréatiques sont : la signalisation *K-ras*, l'apoptose, la signalisation Wnt/Notch, la signalisation TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ), la signalisation hedgehog et la régulation de la transition  $G_1$  à la phase S.

### ● Manifestations cliniques

Les premiers symptômes comprennent des douleurs abdominales non spécifiques, des nausées, des vomissements, des troubles du sommeil, de l'anorexie et un malaise général. En dépit de la perception historique qu'une masse dans la tête du pancréas se manifeste d'abord par un ictère indolore, les premiers symptômes les plus fréquents sont des douleurs épigastriques, un ictère obstructif et une perte de poids. Bien que ces symptômes invitent à une évaluation de l'arbre biliaire et du pancréas, ils se produisent à la fin de la maladie et sont généralement associés à une tumeur avancée au moment du diagnostic. La palpation d'une vésicule biliaire non sensible, distendue en raison de l'obstruction de la voie biliaire principale par un cancer du pancréas, a été appelée *signe de Courvoisier*. Une manifestation possible est une thrombose veineuse superficielle ou profonde (syndrome de Trousseau; chapitre 6).

Les anomalies biologiques les plus fréquentes sont l'anémie ainsi que l'augmentation des taux sériques de phosphatase alcaline, de bilirubine et des transaminases. Environ 80 % des patients sont ictériques en raison d'une obstruction biliaire. Jusqu'à 80 % des patients sont diabétiques ou hyperglycémiques; aussi, le cancer du pancréas devrait être envisagé dans le diagnostic différentiel des causes de diabète chez les patients de plus de 50 ans, sans antécédents familiaux de diabète.

Les autres types histologiques de tumeur touchant le pancréas peuvent aussi causer des symptômes non spécifiques. Une tumeur fonctionnelle des îlots peut causer des symptômes liés à la surproduction de peptides sécrétés par les îlots (chapitre 20). Les néoplasmes kystiques restent



**Fig. 19-1. Modèle de progression moléculaire du cancer du pancréas.** Les anomalies moléculaires dans la PanIN (*pancreatic intraepithelial neoplasia*) peuvent généralement être stratifiées en changements « précoces » (par exemple l'expression de *MUC5* et de l'antigène des cellules souches prostatiques ou la perte de *p16*), en changements « intermédiaires » (par exemple l'expression de la cycline D1), et en changements « tardifs » (par exemple l'expression de *p53*, d'antigènes de prolifération, de *MUC1*, de la mésothéline et des protéines 14-3-3, ou la perte de *SMAD4/DPC4*). (Adapté de Maitra A, Adsay NV, Argani P, et al. *Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray*. *Mod Pathol*. 2003; 16 : 902–912).

généralement asymptomatiques jusqu'à ce qu'ils deviennent suffisamment grands pour devenir palpables et susciter des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et une perte de poids. L'obstruction du canal cholédoque est moins fréquente qu'avec un adénocarcinome canalaire. Les tumeurs mucineuses papillaires intracanales peuvent causer des symptômes de pancréatite aiguë ou d'insuffisance pancréatique en raison de l'obstruction du canal pancréatique.

● Diagnostic

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du cancer canalaire pancréatique comprend des affections qui peuvent se manifester comme une masse solide dans le pancréas ou comme une pancréatite particulièrement aiguë ou, plus souvent, une pancréatite chronique. Les carcinomes ampullaires et les cholangiocarcinomes distaux se manifestent également par une obstruction des voies biliaires et une jaunisse (chapitre 21). Il peut être

difficile de différencier les tumeurs kystiques pancréatiques de pseudokystes pancréatiques non néoplasiques sur la base d'imagerie non invasive; une tumeur kystique doit toujours être envisagée chez les patients avec des lésions kystiques isolées sans antécédents de pancréatite aiguë ou chronique.

Imagerie

Pour tous les patients atteints de tumeurs pancréatiques suspectes, l'étude d'imagerie préférée est une TDM multidétecteurs avec contraste dynamique et coupes fines du pancréas (fig. 19-2). Elle fournit des informations importantes sur l'implication vasculaire et les métastases, et sa précision atteint près de 90 % dans l'évaluation des possibilités de résection. L'écho-endoscopie peut être utile chez les patients dont les résultats de TDM sont équivoques. Quand une biopsie préopératoire est nécessaire, il est préférable d'obtenir une aspiration à l'aiguille fine sous guidage endoscopique pour minimiser le risque d'ensemencement tumoral, mais les patients atteints d'une tumeur

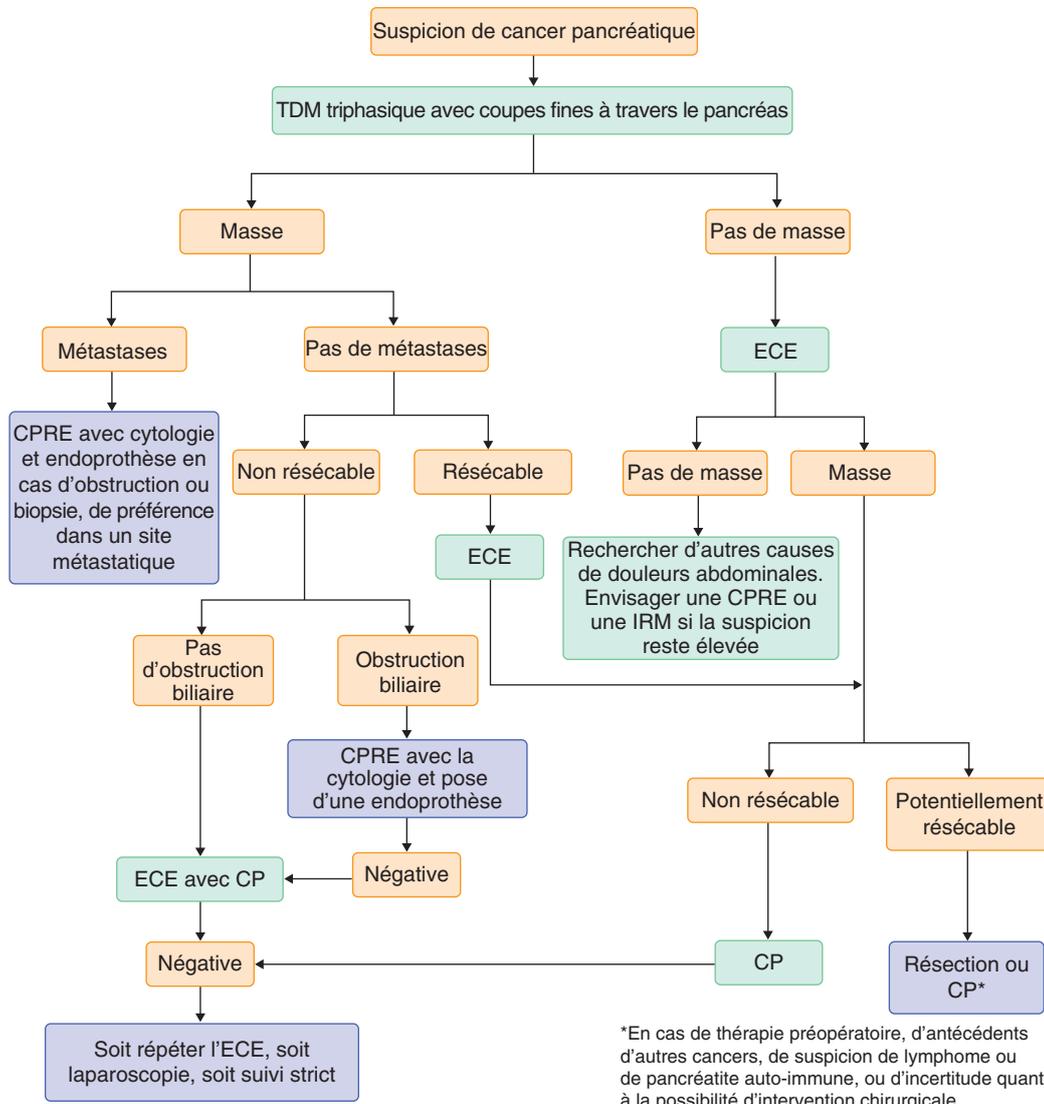


Fig. 19-2. Algorithme diagnostique du cancer du pancréas. Une cytoponction peropératoire (CP) est utilisée si la tumeur est jugée inopérable durant l'intervention. CPRE = cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique; ECE = écho-endoscopie; IRM = imagerie par résonance magnétique; TDM = tomodensitométrie.

potentiellement résécable sont directement opérables. Des biopsies faussement négatives peuvent résulter de la réaction desmoplastique caractéristique de l'adénocarcinome canalaire pancréatique. La laparoscopie peut identifier les patients qui ont des métastases occultes dans le péritoine ou à la surface du foie. Chez les patients dont la TDM indique que la tumeur est non résécable sur la base de l'extension locale ou de la présence de métastases, le diagnostic définitif devrait être confirmé par une aspiration à l'aiguille fine du site primaire ou métastatique.

### Biomarqueurs

L'utilité clinique des marqueurs tumoraux est limitée. Le CA-19-9, un antigène Lewis<sup>a</sup> sialylé associé à des mucines circulantes, est le marqueur le plus largement utilisé en cas de tumeur pancréatique. À la limite supérieure la plus couramment utilisée de 37 U/ml, la sensibilité varie de 81 à

85 %, et sa spécificité varie de 81 à 90 %; des taux de CA-19-9 supérieurs à 1000 U/ml signifient que la tumeur est non résécable. Bien que ce test ne remplace pas le diagnostic histologique, il est utile pour surveiller la réponse au traitement.

Les examens radiographiques mentionnés ci-dessus s'appliquent également aux autres tumeurs pancréatiques. L'écho-endoscopie avec aspiration à l'aiguille fine peut être utile dans l'évaluation des lésions kystiques; elle révèle souvent des détails supplémentaires non détectés par TDM et permet le prélèvement de liquide kystique pour le dosage de marqueurs tumoraux, d'amylase ainsi que pour la mesure de la viscosité et l'examen cytologique. Un taux d'antigène carcino-embryonnaire (CEA) de 192 mg/ml distingue les kystes mucineux des non-mucineux avec une précision d'environ 80 %. Pour des raisons évidentes, il est important de préciser si la lésion est un kyste simple ou une tumeur kystique.

## Traitement et pronostic

En l'absence de métastases, la résection chirurgicale est le traitement initial de choix pour tout patient atteint d'un adénocarcinome pancréatique. L'intervention doit avoir lieu dans un centre qui effectue de fréquentes pancréatectomies, car l'expérience et la compétence améliorent nettement les résultats. Le drainage biliaire préopératoire de routine chez les patients devenus ictériques à la suite d'une obstruction causée par une tumeur de la tête du pancréas augmente la fréquence des complications de l'opération chirurgicale<sup>1</sup>. Pour un adénocarcinome périampullaire, la résection habituelle est une duodéno pancréatectomie; une gastrectomie distale et une lymphadénectomie élargie n'améliorent pas les résultats<sup>2</sup>. Les tumeurs sont considérées comme résécables si un feuillet adipeux clair entoure l'artère mésentérique supérieure et le tronc coeliaque et si la veine mésentérique et la veine porte sont restées ouvertes. Après une résection réussie, une thérapie adjuvante, comparée à la seule observation, améliore la survie; elle consiste en l'administration intraveineuse de 5-fluorouracile (425 mg/m<sup>2</sup>) et d'acide folinique (20 mg/m<sup>2</sup>) par jour pendant 5 jours, puis tous les mois pendant 6 mois. Une autre option est la gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> perfusée en 30 minutes) une fois par semaine pendant 3 semaines sur 4 pendant 6 mois<sup>3,4</sup>. Cependant, l'ajout de la gemcitabine à la combinaison fluorouracile plus acide folinique n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire<sup>5</sup>. Il en est de même pour la radiothérapie, qui n'améliore pas les résultats obtenus par la chimiothérapie seule. En général, une résection réussie suivie d'un traitement adjuvant aboutit à un taux de survie à 5 ans d'environ 20 %.

Une résection peut être tentée dans les situations suivantes qualifiées de limites. La veine mésentérique supérieure (VMS) et la veine porte sont impliquées; la tumeur s'appuie sur leur paroi avec ou sans empiètement et rétrécissement de la lumière. La VMS et la veine porte sont enveloppées, mais les artères voisines sont intactes. Un court segment veineux est obstrué par un thrombus tumoral ou un enveloppement, mais un segment proximal et un segment distal par rapport à la zone impliquée permettent une résection sûre et une reconstruction. L'artère gastroduodénale est impliquée jusqu'à l'artère hépatique; un court segment est enveloppé ou la tumeur est en contact direct avec l'artère hépatique sans extension au tronc coeliaque. La tumeur entoure l'artère

mésentérique supérieure (AMS), mais l'enveloppement ne dépasse pas 180 degrés de la circonférence du vaisseau. Puisque le risque de marges positives est plus élevé pour ces tumeurs, d'aucuns préconisent une chimiothérapie et une radiothérapie préopératoires, mais cela reste controversé.

La chirurgie peut également avoir un rôle palliatif important. Les patients qui subissent une exploration chirurgicale mais chez qui la tumeur s'avère non résécable peuvent bénéficier d'un pontage gastrique ou biliaire, selon le contexte clinique. Cependant, on a maintenant une solide expérience dans la mise en place d'endoprothèses biliaires et lumbales (duodénum), de sorte que, dans la plupart des cas, l'opération plus invasive peut être évitée. En outre, une splanchnectomie chimio-peropératoire guidée par écho-endoscopie ou par voie percutanée peut assurer un contrôle prolongé de la douleur.

Les patients ayant une tumeur non résécable sont généralement traités par une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie, suivie d'une chimiothérapie additionnelle. Le médicament le plus couramment utilisé est le 5-fluorouracile, administré en perfusion continue à faible dose, combiné avec la radiothérapie, mais la gemcitabine est également à l'essai. La survie médiane de ces patients est de 10 à 12 mois.

Pour les patients avec une maladie métastatique, la gemcitabine en monothérapie (1000 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse, une fois par semaine durant 7 semaines sur 8 et ensuite une fois par semaine durant 3 semaines sur 4) reste la référence et améliore la survie. Celle-ci est encore légèrement prolongée avec l'ajout de l'erlotinib (voie orale, 100 mg/jour)<sup>6</sup>.

Pour tous les patients atteints d'une maladie localement avancée ou métastatique, le traitement optimal de la douleur et des complications locales est essentiel. Une obstruction biliaire peut être traitée par la chirurgie ou par le placement d'une endoprothèse expansible en métal ou en matière plastique. Les analgésiques morphiniques et les soins palliatifs sont les éléments les plus importants de la thérapie.

Pour la plupart des patients atteints d'une tumeur kystique, une résection chirurgicale doit être envisagée. Le taux de survie à long terme après cette intervention dépasse 70 %; actuellement, un traitement adjuvant n'est pas recommandé.

### ● Directions futures

Les recherches futures sur l'adénocarcinome du pancréas se concentreront sur l'identification des personnes à risque élevé, l'élaboration de stratégies pour le dépistage précoce et l'optimisation du traitement. On recherche activement des médicaments susceptibles d'interagir avec les récepteurs à tyrosine kinase, les événements de signalisation en aval ou les voies qui, dans le micro-environnement, favorisent le développement des tumeurs.

### Références

1. van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010; **362** : 129–37.
2. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; **351** : 726.
3. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; **297** : 311–3.
4. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma : a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; **299** : 1019–26.
5. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection : a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; **304** : 1073–81.
6. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; **25** : 1960–6.

### Lectures suggérées

- Brand RE, Nolen BM, Zeh HJ, et al. Serum biomarker panels for the detection of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2011; **17** : 805–16. *Revue de nouvelles approches prometteuses.*
- Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreas cancer : expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; **16** : 1727–33. *C'est la première tentative de définir des critères pour les tumeurs résécables à haut risque.*
- Greer JB, Brand RE. New developments in pancreatic cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; **13** : 131–9. *Revue de l'étiologie et du diagnostic.*
- Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; **362** : 1605–17. *Revue.*
- Petersen GM, Amundadottir L, Fuchs CS, et al. A genome-wide association study identifies pancreatic cancer susceptibility loci on chromosomes 13q122.1, 1q32.1 and 5p15.33. *Nat Genet* 2010; **42** : 224–8. *Résultats détaillés d'études extensives d'associations pangénomiques sur l'ADN germlinal avec identification de plusieurs nouveaux locus de susceptibilité.*
- Thomas A, Dajani K, Neoptolemos JP, et al. Adjuvant therapy in pancreatic cancer. *Dig Dis* 2010; **28** : 684–92. *Revue mettant l'accent sur le 5-fluorouracile et la gemcitabine.*

# Tumeurs endocrines pancréatiques

Robert T. Jensen

(Chapitre 201, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## ● Définition

Les tumeurs endocrines pancréatiques (TEP) sont également appelées tumeurs des cellules des îlots, mais parce que la cellule d'origine de la plupart est inconnue, le terme général TEP est préféré. Ce terme est aussi un terme impropre, car les TEP peuvent également se développer en dehors du pancréas. Dix TEP sont bien définies ([tableau 20-1](#)). D'autres syndromes TEP fonctionnels ont été rarement rapportés : TEP sécrétrices de rénine, TEP sécrétrices d'érythropoïétine, TEP sécrétrices d'hormone lutéinisante, qui provoquent une virilisation, et TEP sécrétrices d'IGF II (*insulin-like growth factor II*) responsables d'hypoglycémie. En outre, des TEP qui produisent la neurotensine, la calcitonine et la ghréline ont été rapportées, mais aucun syndrome distinct n'a été décrit.

Les TEP sont fréquemment classées comme fonctionnelles ou non fonctionnelles (voir [tableau 20-1](#)) selon que l'hormone libérée de manière autonome cause ou non un syndrome clinique. Les TEP non fonctionnelles libèrent fréquemment des hormones et des peptides (polypeptide pancréatique, neurotensine, sous-unités  $\alpha$ - $\beta$  de la gonadotrophine chorionique humaine, émolase spécifique des neurones, chromogranine A et produits de dégradation) qui ne causent aucun syndrome clinique distinct.

## ● Épidémiologie

Les TEP sont rares, ayant une prévalence de moins de dix cas pour 1 million d'habitants. Les insulinomes, les gastri-nomes et les TEP non fonctionnelles sont les plus fréquents, avec une incidence de un à trois nouveaux cas pour 1 million d'habitants.

## ● Physiopathologie

Toutes les TEP partagent certaines caractéristiques. Des TEP sont classées comme APUDomes (*amine precursor uptake and decarboxylation*; capture des précurseurs d'amines et

décarboxylation), qui partagent des caractéristiques cyto-chimiques avec les tumeurs carcinoides, les mélanomes et d'autres tumeurs endocrines (phéochromocytomes, cancer médullaire de la thyroïde). Sauf pour les insulinomes, ces tumeurs sont souvent malignes. Toutes les TEP semblent similaires histologiquement, avec peu de mitoses. La microscopie électronique montre des granules denses contenant des peptides, des amines, des produits de différenciation neuroendocrine (énolase spécifique des neurones, chromogranines, synaptophysine). La chromogranine, que l'on peut détecter par des anticorps, sert maintenant largement de marqueur pour l'identification du caractère endocrine de ces tumeurs.

Les études moléculaires montrent que les TEP ont une pathogénie différente de celle des adénocarcinomes gastro-intestinaux communs, car elles montrent rarement les altérations des gènes suppresseurs de tumeur (par exemple le gène du rétinoblastome *p53*) ou des oncogènes communs (*ras*, *c-Jun*, *c-Fos*). Des altérations de  $p16^{INK4a}$ , du gène *NEM1* et de l'expression de facteurs de croissance, ainsi que des pertes chromosomiques (1q, 3p, 3q, 6p, X) et des gains (17p, 17q, 20q), ont été associées, dans de nombreuses études, à un mauvais pronostic. D'autres facteurs ont une signification pronostique, le plus important étant la présence de métastases hépatiques. Récemment, l'Organisation mondiale de la santé a proposé un système de stadification TNM pour les TEP fondé sur la taille de la tumeur, la présence de métastases, le caractère invasif et les indices de prolifération; plusieurs études récentes ont démontré sa valeur pronostique.

Quatre affections héréditaires autosomiques dominantes sont associées à une fréquence accrue de TEP : la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1; 80 à 100 % développent une TEP), la maladie de von Hippel-Lindau (VHL; 10 à 17 % développent une TEP), la maladie de von Recklinghausen (neurofibromatose de type 1 ([NF-1]; 12 % développent un somatostatino-me duodénal) et la sclérose tubéreuse (< 1 % développent une TEP).

Tableau 20-1 Tumeurs endocrines pancréatiques

Nom de la tumeur	Nom du syndrome	Principaux signes ou symptômes	Localisation	Malignité (%)	Hormone responsable du syndrome
<b>I. TEP fonctionnelle</b>					
Gastrinome	Syndrome de Zollinger-Ellison	Douleur abdominale, diarrhée, symptômes œsophagiens	Pancréas – 30 % Duodénum – 60 % Autre – 10 %	60–90	Gastrine
Insulinome	Insulinome	Symptômes d'hypoglycémie	Pancréas – 100 %	5–15	Insuline
Glucagonome	Glucagonome	Dermatite, diabète, intolérance au glucose, perte de poids	Pancréas – 100 %	60	Glucagon
VIPome	Verner-Morrison, choléra pancréatique, syndrome WDHA	Forte diarrhée aqueuse, hypokaliémie	Pancréas – 90 % Autre – 10 % (tissu nerveux, surrénalien, péricanglionnaire)	80	VIP ( <i>vasoactive intestinal peptide</i> )
Somatostatinome	Somatostatinome	Diabète, cholélithiase, diarrhée	Pancréas – 56 % Duodénum/Jéjunum – 44 %	60	Somatostatine
GRFome	GRFome	Acromégalie	Pancréas – 30 % Poumon – 54 % Jéjunum – 7 % Autre – 13 % (surrénales, intestin antérieur, rétropéritoine)	30	Somatolibérine ou GRF ( <i>growth hormone-releasing factor</i> )
ACTHome	ACTHome	Syndrome de Cushing	Pancréas – 4–16 % de tous les cas ectopiques de Cushing	> 95	Hormone adrénocorticotrope (ACTH)
TEP cause de syndrome carcinoïde	TEP cause de syndrome carcinoïde	Diarrhée, bouffées de chaleur	Pancréas – < 1% des carcinoïdes	60–90	Sérotonine, tachykinines
TEP causant une hypercalcémie	TEP causant une hypercalcémie	Signes/symptômes d'hypercalcémie	Pancréas (cause rare d'hypercalcémie)	> 85	PTHrP, autre inconnue
<b>II. TEP non fonctionnelle</b>					
PPome non fonctionnel	PPome non fonctionnel	Perte de poids, masse abdominale, hépatomégalie	Pancréas – 100 %	60–90	Aucune : polypeptide pancréatique chromogranine libérée, mais sans symptômes connus dus à une hypersécrétion

PP = polypeptide pancréatique; PTHrP = *parathormone-related peptide*; TEP = tumeur endocrine pancréatique; WDHA = *watery diarrhea, hypokalemia, and achlorhydria*.

## Syndromes liés aux tumeurs endocrines du pancréas fonctionnelles

### Syndrome de Zollinger-Ellison (gastrinomes)

#### ● Définition et épidémiologie

La gastrine est responsable du syndrome de Zollinger-Ellison (SZE); l'hormone est produite par une tumeur endocrine généralement située dans le pancréas ou le duodénum. Les symptômes et les signes cliniques sont la conséquence de l'hypersécrétion d'acide gastrique (ulcère gastroduodénal, diarrhée, maladie du reflux œsophagien). Le SZE survient le plus souvent entre les âges de 35 et 65 ans et est un peu plus fréquent chez les hommes (60 %).

#### ● Physiopathologie

Selon une étude statistique récente, les gastrinomes se développent deux à cinq fois plus souvent dans le duodénum, où ils sont généralement plus petits (< 1 cm) que ceux du pancréas. Parfois, le SZE est la conséquence d'un gastrinome situé dans le hile splénique, le mésentère, l'estomac ou seulement dans un ganglion lymphatique ou dans un ovaire. Des gastrinomes extrapancréatiques responsables d'un SZE ont été trouvés dans le cœur, tandis que d'autres étaient associés à un cancer pulmonaire à petites cellules. Comme pour les autres TEP, le caractère malin ne peut être reconnu de manière fiable que par la mise en évidence de métastases; la microscopie optique ou électronique ne peut établir clairement la nature cancéreuse.

La gastrine stimule non seulement la sécrétion d'acide par les cellules pariétales, mais également la croissance des

cellules de la muqueuse gastrique. Une hypergastrinémie chronique augmente donc l'épaisseur de cette muqueuse, la profondeur des plis et le nombre de cellules pariétales et de cellules entérochromaffines. Chez les patients atteints de gastrinome, la production basale et maximale d'acide est augmentée. *Helicobacter pylori* ne semble pas jouer un rôle important dans la pathogénie de l'ulcère du SZE, contrairement à celle des ulcères gastroduodénaux habituels. La diarrhée est fréquente car l'acide gastrique qui afflue dans l'intestin grêle endommage la muqueuse, causant inflammation, atrophie des villosités et œdème ; il interfère aussi avec le transport des graisses, inactive la lipase pancréatique et précipite les acides biliaires. Ces mêmes mécanismes, s'ils se prolongent, peuvent conduire à une stéatorrhée. Lorsque l'hypersécrétion acide est contrôlée, la diarrhée s'arrête.

### ● Manifestations cliniques

La douleur abdominale due à un ulcère gastroduodéal est le symptôme le plus fréquent (> 80 %). La plupart des ulcères se forment dans le duodénum (> 85 %), mais ils surviennent parfois dans la zone postbulbaire, le jéjunum, l'estomac ou dans plusieurs sites. Au début, la douleur est généralement similaire à celle ressentie en cas d'ulcère gastroduodéal typique. Avec le temps, les symptômes deviennent persistants et, en général, répondent mal aux traitements visant à éliminer *H. pylori* ainsi qu'aux doses habituelles d'antagonistes des récepteurs de l'histamine (anti- $H_2$ ) ; ils résistent également au traitement chirurgical de la maladie ulcéreuse, qui actuellement n'est plus que rarement appliqué. Par comparaison, les doses usuelles d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (par exemple oméprazole, lansoprazole, pantoprazole, ésoméprazole, rabéprazole) peuvent masquer les symptômes de la plupart des patients atteints de SZE, mais ils peuvent aussi imiter le SZE en causant une hypergastrinémie. L'utilisation répandue des IPP contribue à retarder le diagnostic du SZE.

Les brûlures d'estomac sont également fréquentes (20 %), tout comme la diarrhée (60 à 70 %), qui peut être le premier symptôme (10 à 20 %). Vingt à 25 % des patients atteints du SZE ont une NEM 1. Ces patients ont des hyperplasies ou des tumeurs de multiples glandes endocrines (hyperplasie parathyroïdienne [ $> 90$  %], tumeurs de l'hypophyse [60 %] et des TEP [80 à 100 %]). Dans la NEM 1, le SZE est le syndrome de TEP fonctionnelle le plus courant (54 %), mais habituellement les premières manifestations sont soit des calculs rénaux liés à l'hypercalcémie, elle-même due à l'hyperparathyroïdie, soit une production excessive de prolactine par une tumeur de l'hypophyse, le SZE ne se manifestant que plus tard. Cependant, des études montrent que, chez 20 à 40 % des patients atteints de NEM, les symptômes du SZE sont précoces.

Chez les patients atteints du SZE, presque tous les symptômes sont dus à l'hypersécrétion d'acide gastrique, mais après un certain temps, la tumeur elle-même peut occasionner des symptômes. Environ un tiers des patients ont des métastases hépatiques au moment du diagnostic, mais moins de 20 % des autres patients développent une maladie métastatique du foie au cours d'un suivi de 10 ans.

Chez jusqu'à 5 % des patients atteints du SZE, l'hormone corticotrope (ACTH) sécrétée par le gastrinome provoque un syndrome de Cushing. Ces patients ont généralement des métastases hépatiques, un SZE sans NEM 1 et un pronostic défavorable.

### ● Diagnostic

Un SZE doit être suspecté chez tout patient dont l'ulcère gastroduodéal se complique de diarrhée, est récurrent, résiste au traitement, n'est pas associé à une infection à *H. pylori*, se complique d'hémorragie, d'obstruction ou de sténose de l'œsophage, est multiple, se forme dans des endroits inhabituels ou est associé à une tumeur pancréatique. Un SZE devrait également être suspecté en cas de diarrhée sécrétoire chronique, d'ulcère gastroduodéal associé à de profonds plis gastriques, d'antécédents personnels ou familiaux de calculs rénaux, d'endocrinopathies ou de résultats d'exams de laboratoire montrant une hypercalcémie, une hypergastrinémie ou une hypersécrétion d'acide gastrique.

En cas de suspicion, le test initial est le dosage de la gastrine sérique à jeun ; le taux est élevé chez 99 à 100 % des patients atteints de SZE. Cependant, d'autres causes d'hypergastrinémie sont : une insuffisance rénale, une infection à *H. pylori*, une réponse physiologique à l'achlorhydrie ou l'hypochlorhydrie liée à une anémie pernicieuse, une gastrite atrophique ou une utilisation d'IPP. Si le taux de gastrine sérique est élevé, il faut mesurer le pH gastrique à jeun. Si la gastrine sérique dépasse 1000 pg/ml (normale  $< 100$ ) et le pH est inférieur à 2,0, le patient est presque certainement atteint de SZE ; environ 40 % des patients ont cette combinaison. Si la gastrine est augmentée de plus de dix fois et le pH est inférieur à 2,0, on doit évaluer la production basale d'acide et pratiquer un test à la sécrétine. La production basale d'acide est augmentée chez les patients atteints de SZE et, chez plus de 95 % d'entre eux, la valeur dépasse 15 mEq/heure si, bien sûr, le patient n'a pas subi de résection gastrique qui aurait pu réduire la production d'acide gastrique. En raison de leur longue durée d'action, on doit, si possible, arrêter les IPP pendant au moins 1 semaine afin de s'assurer que la cause de l'hypergastrinémie n'est pas le médicament lui-même.

### Diagnostic différentiel

Un test à la sécrétine peut exclure divers syndromes qui peuvent imiter un SZE : une infection à *H. pylori*, un syndrome de l'antré exclu, une activité excessive ou une hyperplasie des cellules G antrales, une insuffisance rénale chronique et une obstruction à la vidange gastrique. Chez les individus physiologiquement normaux, une injection intraveineuse de sécrétine augmente le taux de gastrine de 120 pg/ml au plus, alors que, chez 94 % des patients atteints de SZE, le test positif correspond à une élévation du taux de gastrine à jeun pouvant dépasser jusqu'à dix fois la norme. Sauf chez les patients avec achlorhydrie, on n'a rapporté aucun faux positif. Chez tous les patients atteints de SZE, la recherche d'autres endocrinopathies et une anamnèse portant sur les antécédents familiaux doivent exclure une NEM 1.

### Imagerie et endoscopie

Chez tous les patients, il faut rechercher par imagerie la localisation de la tumeur. L'injection d'octréotide complexé à l'acide diéthylènetriamine penta-acétique-D-phénylalanine-1 et marqué à l'indium-111 permet de repérer les tissus porteurs de récepteurs de la somatostatine par tomographie numérique d'émission monophotonique. C'est la méthode de choix pour localiser la tumeur; elle identifie 60 % des gastrinomes primitifs et plus de 90 % des patients avec des métastases hépatiques avec une sensibilité égale à l'ensemble des techniques conventionnelles d'imagerie combinées (imagerie par résonance magnétique [IRM], tomodensitométrie [TDM], échographie, angiographie). Pour les gastrinomes pancréatiques, l'échographie endoscopique est particulièrement sensible. Souvent, les petits gastrinomes duodénaux (< 1 cm) ne sont pas détectés par imagerie, mais peuvent l'être, lors d'une duodénotomie. Des études récentes montrent que deux nouvelles techniques d'imagerie peuvent être utiles pour les petits gastrinomes et d'autres TEP : la combinaison de la TDM, ou de l'IRM, avec une scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (*somatostatin receptor scintigraphy* [SRS]) et la tomographie par émission de positons, surtout avec des analogues de la somatostatine marquée au gallium-68.

## Traitement

### Traitement médical

Les patients nécessitent un traitement médical qui devrait contrôler l'hypersécrétion d'acide gastrique et, si possible, un traitement chirurgical pour éliminer le gastrinome. Les IPP sont actuellement les médicaments de choix. En raison de leur longue durée d'action, l'hypersécrétion acide peut être inhibée chez tous les patients avec une ou deux doses quotidiennes. La dose initiale recommandée pour l'oméprazole est de 60 mg une fois par jour. Chez 30 % des patients, des doses plus élevées sont nécessaires, en particulier chez les patients atteints de NEM 1, ayant une chirurgie gastrique antérieure ou avec des antécédents de grave reflux gastro-œsophagien. Les patients doivent être traités indéfiniment, à moins que la chirurgie ne les guérisse. Une thérapie à long terme est sûre, et chez des patients maintenus sous oméprazole pendant près de 20 ans, le médicament est resté efficace. Cependant, des carences en vitamine B<sub>12</sub> peuvent survenir et nécessiter un apport supplémentaire. Les antihistaminiques H<sub>2</sub> sont également efficaces, mais des doses élevées et fréquentes (toutes les 4 à 6 heures) sont requises. La gastrectomie totale, le traitement historique, est destinée uniquement aux patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas prendre de médicaments antisécrétoires oraux. Une vagotomie sélective diminue la sécrétion d'acide, mais une faible dose de médicament reste nécessaire chez de nombreux patients. Une parathyroïdectomie est indiquée en cas de NEM 1 avec hyperparathyroïdie et SZE, car elle diminue la sécrétion acide et augmente la sensibilité aux médicaments antisécrétoires.

### Traitement chirurgical

Une exploration chirurgicale curative est recommandée chez tous les patients sans métastases hépatiques, sans NEM 1 ou sans complication d'affections médicales limitant l'espérance de vie. Les chirurgiens endocriniens expérimentés trouvent des tumeurs, lors de l'intervention, chez 95 % des patients. La résection chirurgicale diminue la fréquence des métastases, allonge la survie et assure un taux de guérison à 5 ans de 30 %. Les patients atteints de gastrinome métastatique dans le foie ont un pronostic défavorable, avec un taux de survie à 5 ans de 30 %.

### Maladie métastatique

Si la taille des métastases augmente lentement ou si celles-ci deviennent symptomatiques, l'octréotide (100 à 450 µg deux à trois fois par jour), seul ou en combinaison avec l'interféron-α (1 à 5 millions U 3 à 7 jours/semaine), inhibe efficacement la croissance tumorale chez 50 à 60 % des patients. Si ce traitement échoue ou si la tumeur se développe rapidement, une chimiothérapie (streptozotocine, 5-fluorouracile, doxorubicine) est recommandée. Pour les patients dont la maladie métastatique est étendue, on recourt de plus en plus à une forme de radiothérapie qui repose sur des analogues de la somatostatine marqués à l'yttrium-90, au lutétium-177 ou à l'indium-111 et qui se lient au récepteur de la somatostatine sur les métastases. Des traitements plus récents des TEP utilisent des analogues radiomarqués de la somatostatine, mais visent aussi des facteurs de croissance des TEP ou leurs récepteurs ainsi que des cascades de signalisation intracellulaire (mTOR); un dérivé de la dacarbazine (DTIC), le témozolomide, semble prometteur contre un petit nombre de gastrinomes et autres TEP. Une transplantation hépatique est parfois réalisée chez les rares patients ayant des métastases limitées au foie.

### ● Pronostic

Environ 25 % des gastrinomes s'avèrent agressifs. La donnée pronostique la plus importante est le développement des métastases hépatiques. La présence d'une volumineuse tumeur primitive, une tumeur pancréatique, des métastases osseuses, le développement d'un syndrome de Cushing ectopique ou un taux élevé de gastrine à jeun indiquent également un pronostic défavorable.

## Glucagonomes

### ● Définition

Les glucagonomes sont des tumeurs endocrines du pancréas qui sécrètent, de manière ectopique, du glucagon, provoquant un syndrome cutané particulier (voir [tableau 20-1](#)).

### ● Physiopathologie

L'hypersécrétion de glucagon explique l'intolérance au glucose, mais l'origine exacte de l'éruption n'est pas claire; certaines études rapportent que des perfusions prolongées

de glucagon peuvent causer des lésions cutanées caractéristiques. Une carence en zinc a été proposée en raison de la similitude de l'éruption à celle qui se manifeste quand cet ion vient à manquer (acrodermatite entéropathique); chez certains patients, la prise de zinc atténue l'éruption. L'hypoaminoacidémie est considérée comme secondaire à l'effet du glucagon qui modifie la gluconéogenèse et ainsi le métabolisme des acides aminés. L'amaigrissement et le dépérissement sont des conséquences directes du glucagonome, mais des études récentes suggèrent qu'une nouvelle substance anorexigène distincte du glucagon serait responsable.

### ● Manifestations cliniques

Les principales caractéristiques cliniques sont une dermatite particulière (érythème nécrolytique migrateur, 70 à 90 % des cas), un diabète sucré et une intolérance au glucose (40 à 90 %), une perte de poids (70 à 96 %), une anémie (30 à 85 %), une hypoaminoacidémie (80 à 90 %), des carences en acides gras essentiels, une tendance aux thrombo-embolies (10 à 25 %), de la diarrhée (15 à 30 %) et des troubles psychiatriques (0 à 20 %). L'éruption cutanée caractéristique touche généralement les plis, en particulier l'aîne et les fesses, et les sites périorificiels (fig. 20-1). Elle est d'abord érythémateuse, devient papuleuse et forme des bulles centrales dont le sommet se détache, les zones érodées devenant croûteuses. La guérison s'accompagne d'hyperpigmentation.

### ● Diagnostic

Le diagnostic est établi sur la base des taux élevés de glucagon plasmatique. Les valeurs normales vont de 150 à 200 pg/ml; en cas de glucagonome, les taux dépassent habituellement (> 90 %) 1000 pg/ml. Cependant, dans certaines



**Fig. 20-1.** Patient atteint de glucagonome avec l'éruption caractéristique (érythème nécrolytique migrateur). L'éruption se développe habituellement dans les plis ou dans les sites périorificiels et montre divers stades d'érythème, de formation de vésicules et de croûtes. (Source : Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine, 3rd ed. Londres : Mosby; 2003.)

études récentes, jusqu'à 40 % des patients avaient des taux plasmatiques de glucagon de 500 à 1000 pg/ml. Les taux plasmatiques de glucagon peuvent également être élevés en cas d'insuffisance rénale, de pancréatite aiguë, d'hypercorticisme, de maladie hépatique, de maladie cœliaque, de stress important, de jeûne prolongé, de traitement par le danazol et d'hyperglucagonémie familiale. Dans ces conditions, le taux est généralement inférieur à 500 pg/ml, sauf chez les patients atteints de maladie hépatique ou d'hyperglucagonémie familiale.

Les glucagonomes sont généralement de grande taille lors de leur découverte (en moyenne, 5 à 10 cm), et ils se développent le plus souvent dans la queue du pancréas (> 50 %). Des métastases hépatiques sont souvent présentes au moment du diagnostic (45 à 80 %).

### Traitement

L'administration sous-cutanée d'un analogue synthétique de la somatostatine à action prolongée, l'octréotide (100 à 400 µg deux à trois fois par jour), contrôle l'éruption cutanée chez 80 % des patients et contrecarre la perte de poids, la diarrhée et corrige l'hypoaminoacidémie, mais généralement n'améliore pas le diabète sucré. De plus en plus souvent, des préparations à action prolongée de l'octréotide (octréotide-LAR) ou l'autogel lanréotide sont administrés par injection mensuelle. Des suppléments de zinc et des infusions d'acides aminés ou d'acides gras, ou les deux, peuvent atténuer l'éruption. Après localisation de la tumeur, la résection chirurgicale est préférable; même la réduction d'une masse métastatique peut être bénéfique. En cas de stade avancé, la chimiothérapie (dacarbazine ou streptozotocine et doxorubicine), l'embolisation hépatique ou la chimio-embolisation peut contrôler les symptômes dans les cas réfractaires.

### ● Pronostic

Actuellement, le pronostic dépend surtout de la croissance de la tumeur; en effet, les symptômes liés à l'excès de glucagon peuvent être largement contrôlés par des analogues de la somatostatine. C'est particulièrement vrai pour les glucagonomes parce que, dans de nombreuses séries, plus de 50 à 80 % sont métastatiques au moment du diagnostic, et les patients consultent en général tardivement alors qu'ils sont porteurs d'une volumineuse tumeur primitive. La survie moyenne à 5 ans est de 50 %, mais des survies prolongées (> 15 ans) sont rapportées chez certains patients traités par des analogues de la somatostatine et d'autres thérapies antitumorales.

### VIPomes

#### ● Définition

Un VIPome est une tumeur endocrine qui se développe le plus souvent dans le pancréas et qui sécrète de manière ectopique le polypeptide intestinal vasoactif (*vasoactive intestinal polypeptide* [VIP]). Il a comme conséquence le syndrome WDHA (*watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria*, ou

diarrhée aqueuse, hypokaliémie et achlorhydrie), appelé aussi choléra pancréatique ou syndrome de Verner-Morrison.

### ● Épidémiologie et physiopathologie

Dans 80 à 90 % des cas, le VIPome de l'adulte est situé dans le pancréas; des cas rares sont liés à des tumeurs intestinales : des carcinoïdes, des ganglioneuromes, des ganglioneuroblastomes et des phéochromocytomes. Chez les enfants de moins de 10 ans, rarement chez l'adulte (< 5 %), le syndrome est causé par un ganglioneurome ou un ganglioneuroblastome qui prolifère en dehors du pancréas. Les VIPomes sont généralement de grande taille et solitaires; 50 à 75 % de ces tumeurs se développent dans la queue du pancréas, et 40 à 70 % ont déjà métastasé au moment du diagnostic. Les VIPomes sécrètent souvent à la fois le VIP et le peptide histidine méthionine, mais le VIP est responsable des symptômes. Le VIP stimule fortement les sécrétions de l'intestin grêle et du gros intestin, ce qui explique les manifestations cliniques du syndrome. Le VIP relâche les muscles lisses gastro-intestinaux, ce qui peut contribuer à la dilatation de boucles intestinales, une manifestation fréquente dans ce syndrome; parfois, la vésicule biliaire est également atonique et dilatée. On pense que l'hypochlorhydrie résulte de l'inhibition exercée par le VIP sur la sécrétion acide, que les bouffées de chaleur sont liées à l'activité vasodilatatrice du VIP et que l'hyperglycémie est due à la glycogénolyse induite par le VIP. Le mécanisme de l'hypercalcémie reste incertain.

### ● Manifestations cliniques

La caractéristique clinique principale est une forte diarrhée, aqueuse et abondante (> 1l/jour) (100 %), de nature sécrétoire et survenant à jeun. L'hypokaliémie (67 à 100 %) et la déshydratation (83 %) sont les conséquences fréquentes des pertes liées à la diarrhée. L'hypochlorhydrie est fréquente (34 à 72 % des cas) et, parfois, devient une achlorhydrie. Les bouffées de chaleur surviennent chez 20 % des patients, l'hyperglycémie chez 25 à 50 % et l'hypercalcémie chez 41 à 50 %. Malgré le volume de la diarrhée, la stéatorrhée est rare (16 %).

### ● Diagnostic

De manière caractéristique, la diarrhée, en cas de VIPome, persiste à jeun et est particulièrement abondante (> 3l/jour dans 70 à 80 % des cas); le diagnostic est exclu lorsque le volume des selles, à jeun, est inférieur à 700 ml/jour. Pour différencier un VIPome des autres causes de diarrhée abondante survenant à jeun, il faut doser le VIP plasmatique à jeun. La valeur normale dans la plupart des laboratoires est inférieure à 190 pg/ml, et dans diverses séries, des taux élevés ont été trouvés chez 90 à 100 % des patients. Le diagnostic différentiel de diarrhée volumineuse et à jeun (> 700 ml/jour) comprend le SZE, une hyperplasie diffuse des îlots de Langerhans, la prise subreptice de laxatifs, le syndrome du choléra pseudopancréatique et, rarement, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les taux sériques de gastrine identifient les patients atteints du SZE, et les concentrations plasmatiques de VIP sont normales chez la plupart des patients qui abusent de laxatifs, chez

82 % des patients atteints d'une hyperplasie des cellules des îlots pancréatiques et chez les patients atteints de diarrhée sécrétoire induite par le VIH.

### Traitement

Les symptômes causés par le VIP sont contrôlés au début chez plus de 85 % des patients par des doses quotidiennes d'octréotide (50 à 400 µg une à trois fois par jour) ou par des injections mensuelles de la forme retard, octréotide-LAR ou lanréotide autogel, mais il peut être nécessaire d'augmenter les doses au cours du temps. Avant que l'octréotide ne devienne disponible, on a rapporté qu'un petit nombre de patients répondait à divers agents, notamment de fortes doses de prednisone (60 à 100 mg/jour; 40 à 50 %), à la clonidine, au carbonate de lithium, à l'indométhacine, au lopéramide, au métoclopramide et aux phénothiazines. Après avoir localisé la tumeur et s'il semble possible d'enlever toute la tumeur visible, il faut tenter la résection chirurgicale, mais plus de 50 % des patients ont déjà des métastases hépatiques généralisées au moment du diagnostic, ce qui rend une exérèse complète impossible. Pour les patients en état avancé et souffrant de symptômes réfractaires, la chimiothérapie par la streptozotocine et la doxorubicine, la chimio-embolisation hépatique et l'embolisation hépatique se sont avérées bénéfiques.

### ● Pronostic

Actuellement, le pronostic est en grande partie déterminé par la croissance de la tumeur elle-même car les symptômes dus à l'excès de VIP peuvent être largement contrôlés par des analogues de la somatostatine. C'est particulièrement vrai chez les patients atteints d'un VIPome, car fréquemment (> 50 %), lorsqu'ils consultent, la tumeur a déjà métastasé. La survie moyenne à 5 ans est de 50 à 70 %.

## Somatostatines

### ● Définition et physiopathologie

Les somatostatines sont des tumeurs endocrines qui se développent dans le pancréas ou l'intestin grêle supérieur et sécrètent de la somatostatine de manière ectopique. Dans le tractus gastro-intestinal, la somatostatine inhibe la sécrétion basale et stimulée d'acide, la sécrétion pancréatique, l'absorption intestinale des acides aminés, la contractilité de la vésicule biliaire et la libération de nombreuses hormones, dont la cholécystokinine et la gastrine.

### ● Manifestations cliniques

La plupart des somatostatines qui ont été rapportés ont été diagnostiqués histologiquement comme une tumeur endocrine contenant un polypeptide de type somatostatine reconnaissable par des anticorps spécifiques. Le syndrome du somatostatine est non spécifique; il comprend un diabète, une cholélithiase, de la diarrhée, de la stéatorrhée et une perte de poids. Soixante pour cent des somatostatines se développent dans le pancréas et 40 % dans le duodénum ou le jéjunum. Dans 60 à 80 % des cas, les somatostatines croissent dans la tête du pancréas et 70 à 92 % d'entre eux

ont déjà métastasé au moment du diagnostic; ils sont généralement de grande taille (en moyenne 5 cm) et solitaires. En revanche, les somatostatinoles duodénaux sont plus petits (en moyenne 2,4 cm) et souvent associés à des psammomes à l'examen histologique (11 %); ils ont moins souvent métastasé au moment du diagnostic (30 à 40 %).

Le syndrome du somatostatinole survient beaucoup plus fréquemment (80 à 95 % des cas) lorsque la tumeur est pancréatique que lorsqu'elle est duodénale ou intestinale. Des somatostatinoles duodénaux se développent chez jusqu'à 10 % des patients atteints de la maladie de von Recklinghausen et sont généralement asymptomatiques.

### ● Diagnostique

Les somatostatinoles sont découverts en général de manière fortuite, en particulier au cours d'une laparotomie exploratrice pour cholécystectomie, lors d'une endoscopie ou par des études d'imagerie. La présence de psammomes à l'examen histologique d'une tumeur endocrine du duodénum ou de lésions duodénales chez des patients atteints de la maladie de von Recklinghausen doit faire suspecter un somatostatinole duodénal. Le diagnostic du syndrome du somatostatinole nécessite la démonstration de l'augmentation des concentrations de l'antigène de type somatostatine détecté par des anticorps dans le plasma et dans la tumeur réséquée. Cependant, d'autres tumeurs en dehors du pancréas ou de l'intestin, comme le cancer du poumon à petites cellules, le carcinome médullaire de la thyroïde, les phéochromocytomes et les paragangliomes, peuvent également contenir le polypeptide de type somatostatine en concentration élevée. Les somatostatinoles peuvent être visualisés par scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ou, si nécessaire, par d'autres techniques d'imagerie conventionnelles qui servent à localiser la tumeur.

### Traitement

Le traitement par l'octréotide ou le lanréotide peut améliorer les symptômes. La chirurgie, si possible, ou la chimiothérapie, la chimio-embolisation hépatique ou l'embolisation hépatique peuvent s'avérer utiles.

### ● Pronostic

Le somatostatinole intestinal, qui cause rarement le syndrome du même nom et qui est moins malin, a un excellent pronostic (taux de survie à 5 ans > 80 %), tandis que la tumeur pancréatique équivalente, qui provoque souvent le syndrome et métastase facilement (> 70 %), ne permet qu'une survie très réduite de 5 ans (< 50 %).

## GRFomes

### ● Définition

Les GRFomes sont des tumeurs endocrines qui trouvent souvent leur origine dans le pancréas, mais se développent également dans d'autres sites extrapancréatiques. Ils libèrent, de manière ectopique, la somatolibérine ou GRF (*growth hormone-releasing factor*). Le GRF provoque de l'acroméga-

lie qui est cliniquement indiscernable de celle provoquée par un adénome hypophysaire.

### ● Physiopathologie

Les GRFomes se développent le plus souvent dans les poumons (54 %). La plupart des autres croissent dans le tractus gastro-intestinal, dont 30 % dans le pancréas. Les formes pancréatiques sont généralement de grande taille (moyenne 6 cm); 39 % sont métastatiques au moment du diagnostic; 40 % sont combinés avec un SZE, et 33 % surviennent chez des patients atteints de NEM 1.

### ● Diagnostique

Les GRFomes sont une cause rare d'acromégalie. Dans une étude portant sur 177 patients atteints d'acromégalie et non sélectionnés, aucun n'était atteint de GRFome. Cependant, tout patient atteint d'acromégalie qui se plaint de douleurs abdominales, sans tumeur hypophysaire, ou dont l'acromégalie s'accompagne d'hyperprolactinémie (70 % des GRFomes) est suspect de GRFome. Les caractéristiques intra-abdominales sont les conséquences de métastases et sont typiques d'une TEP maligne. Le diagnostic est confirmé par les dosages du GRF et de l'hormone de croissance dans le plasma.

### Traitement

Les effets du GRF peuvent être contrôlés par l'octréotide ou le lanréotide chez plus de 90 % des patients. Le traitement devrait être orienté vers le GRFome lui-même, comme décrit pour les autres TEP plus courantes.

## Tumeurs endocrines pancréatiques non fonctionnelles

### ● Définition

Les TEP non fonctionnelles sont des tumeurs endocrines qui prennent naissance dans le pancréas qui ne sécrètent pas de peptides ou sécrètent des produits qui ne provoquent pas de symptômes cliniques.

### ● Physiopathologie

Des peptides non fonctionnels souvent sécrétés comprennent la chromogranine A (100 %), le polypeptide pancréatique (60 %), la sous-unité  $\alpha$  (40 %) et la sous-unité  $\beta$  de la gonadotrophine chorionique humaine. L'immunocytochimie révèle ces peptides même dans des pourcentages plus élevés de tumeurs, mais aussi d'autres hormones comme l'insuline (50 %), le glucagon (30 %) et la somatostatine (13 %).

### ● Manifestations cliniques

Des TEP non fonctionnelles sont fréquemment diagnostiquées tardivement, car les premiers symptômes ou signes proviennent de la maladie métastatique, une biopsie du foie pouvant révéler la présence de métastase. Le tableau clinique est la conséquence de la tumeur elle-même et comprend des douleurs abdominales (36 à 56 %), une masse abdominale ou une hépatosplénomégalie (8 à 40 %), une perte de poids ou de la cachexie (8 à 46 %) et un ictère (27 à 40 %).

Chez 20 % des patients asymptomatiques, les tumeurs sont découvertes par hasard lors d'une intervention chirurgicale.

### ● Diagnostic

Chez tous les patients bénéficiant d'une longue survie (> 5 ans) après le diagnostic hypothétique d'adénocarcinome pancréatique métastatique, il faut suspecter une TEP non fonctionnelle. La plupart des tumeurs primitives sont volumineuses (70 % > 5 cm), et 70 % se développent dans la tête du pancréas. Les métastases hépatiques sont fréquentes (38 à 62 %) lors du diagnostic. Une augmentation des taux plasmatiques de chromogranine A ou du polypeptide pancréatique ou bien une scintigraphie positive des récepteurs de somatostatine constituent des arguments solides qu'une masse pancréatique est une TEP. Les signes de malignité sont les suivants : invasion vasculaire ou péri-neurale, indice de prolifération de plus de 2 %, taux mitotique de 2 ou plus, taille d'au moins 4 cm, pénétration capsulaire, atypies nucléaires, absence de récepteurs de progestérone et présence de calcitonine immunoréactive dans la tumeur.

### Traitement

Après localisation de la tumeur, la résection chirurgicale est utile et, pour les cas avancés, la chimiothérapie l'est également, que ce soit avec la streptozotocine et la doxorubicine, l'embolisation hépatique ou la chimio-embolisation. La survie est meilleure lorsque les tumeurs sont plus petites, en l'absence de symptômes et de métastases au moment du diagnostic et quand la résection chirurgicale est possible.

Récemment, on a trouvé deux nouveaux agents qui ont prolongé la survie sans progression et probablement la survie globale chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées du pancréas, dont une proportion importante était non fonctionnelle. Le sunitinib, un inhibiteur multicyclique de tyrosine kinase, était pris per os à une dose quotidienne de 37,5 mg<sup>1</sup>; l'évérolimus, un inhibiteur oral de mTOR, a été administré à une dose de 10 mg une fois par jour<sup>2</sup>.

### ● Pronostic

Dans les différentes études, le taux de survie globale à 5 ans varie de 30 à 70 %, mais il dépend fortement de l'étendue de la maladie au moment du diagnostic, avec des taux de survie de 96 % chez les patients sans métastases au moment du diagnostic, diminuant à 30 à 50 % pour ceux atteints de maladie métastatique.

### ACTHomes et autres tumeurs peu fréquentes

Les TEP qui sécrètent l'ACTH de manière ectopique causent 4 à 16 % des cas de syndrome ectopique de Cushing. Un

syndrome de Cushing survient dans 5 % des cas de SZE, mais chez les patients atteints de SZE sporadique, c'est une manifestation tardive, se développant en cas de métastase hépatique. Son développement est associé à un mauvais pronostic et la réponse à la chimiothérapie est généralement faible, mais les patients bénéficient parfois d'un traitement par un analogue de la somatostatine à action prolongée (octréotide, lanréotide).

Une hypercalcémie paranéoplasique (chapitre 5) peut résulter d'une TEP qui libère un peptide apparenté à la parathormone ou une substance hypercalcémiant inconnue. Les tumeurs sont généralement de grande taille, compliquées de métastases hépatiques au moment du diagnostic. Les analogues de la somatostatine peuvent aider à contrôler l'hypercalcémie, mais la chirurgie, la chimiothérapie, l'embolisation hépatique et la chimio-embolisation sont les piliers du traitement.

Les TEP qui causent un syndrome carcinoïde sont généralement de grande taille, et 68 à 88 % sont malignes. L'octréotide peut contrôler les symptômes. La chirurgie, la chimiothérapie ou l'embolisation hépatique ou la chimio-embolisation peuvent être utiles.

Un seul cas de TEP sécrétrice de rénine s'est manifesté par une grave hypertension artérielle; la tumeur a été localisée par scintigraphie des récepteurs de somatostatine, et les symptômes du patient se sont améliorés de façon significative après résection de la tumeur. Le seul patient atteint de TEP sécrétrice d'érythropoïétine était polyglobulique, et le seul dont la TEP sécrétait l'IGF II (*insulin-like growth factor II*) souffrait d'hypoglycémie.

Deux cas symptomatiques de TEP caractérisée par la sécrétion d'hormone lutéinisante ont été décrits; la patiente était atteinte de virilisation, alors que les manifestations chez le patient masculin étaient l'acné et une éruption cutanée. Dans les deux cas, les tumeurs étaient résécables et les symptômes se sont améliorés après l'opération.

### Références

1. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; **364**: 501–13.
2. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumor. *N Engl J Med* 2011; **364**: 514–23.

### Lectures suggérées

- Kuiper P, Verspaget HW, Overbeek LI, et al. An overview of the current diagnosis and recent developments in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract : the diagnostic approach. *Neth J Med* 2011; **69**: 14–20. *Revue de l'épidémiologie, de l'anatomopathologie et du diagnostic.*
- Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol* 2010; **37**: 594–618. *Revue du diagnostic et du traitement.*
- Wilcox CM, Seay T, Arcury JT, et al. Zollinger-Ellison syndrome : presentation, response to therapy, and outcome. *Dig Liver Dis* 2011. [Epub ahead of print.] *Dans une série de cas, les symptômes ont précédé le diagnostic d'une période médiane de 9 ans et la survie dépendait principalement des comorbidités sous-jacentes.*

# Tumeurs du foie et des voies biliaires

**Lewis R. Roberts**

(Chapitre 202, extrait de l'ouvrage *Goldman's Cecil Medicine*, 24<sup>th</sup> edition)

Les tumeurs du foie et des voies biliaires constituent un groupe hétérogène de tumeurs bénignes et malignes qui se développent dans les épithéliums et les différents types de stroma du foie. Divers cancers d'autres tissus métastasent dans le foie, s'étendent ou métastasent dans le voisinage des voies biliaires, mais toutes les tumeurs du foie ou des voies biliaires ne sont pas malignes (tableau 21-1).

## Évaluation des masses hépatiques

### Approche diagnostique

Les tumeurs hépatiques peuvent être classées comme bénignes ne nécessitant habituellement qu'une simple observation, comme bénignes mais nécessitant une évaluation et un traitement, ou comme malignes nécessitant une prise en charge appropriée (voir tableau 21-1). La démarche clinique requiert une anamnèse attentive, un examen physique, des analyses de laboratoire et une imagerie appropriée ; elle peut aussi faire appel à une biopsie hépatique pour confirmation histologique. Le traitement optimal doit tenir compte de l'âge du patient et des comorbidités (fig. 21-1).

### Antécédents et examen physique

En raison de l'utilisation croissante des techniques d'imagerie pour l'évaluation des symptômes abdominaux, de nombreuses tumeurs du foie sont découvertes fortuitement à la suite d'examens réalisés à l'occasion de maladies non hépatiques, comme une gêne ou des douleurs abdominales. Une gêne dans le quadrant supérieur droit est souvent non spécifique et inutile dans l'évaluation des masses hépatiques. Néanmoins, de grandes tumeurs peuvent distendre la capsule du foie et causer de la douleur, parfois référée à l'épaule droite. Les patients peuvent aussi souffrir d'épisodes de douleur aiguë, sévère, conséquence d'un saignement dans un adénome hépatique, un cancer primitif du foie ou le tissu hépatique entourant la lésion. Les patients atteints d'un cancer avancé et de métastases lymphatiques régionales peuvent se plaindre de douleurs épigastriques.

Les patients atteints d'un cancer hépatique, primitif ou métastatique, consultent souvent pour des symptômes généraux, tels que sueurs nocturnes, fièvre modérée, perte de poids involontaire, anorexie et diarrhée. Aux États-Unis, les tumeurs malignes du foie les plus fréquentes sont des métastases d'autres cancers primitifs : œsophagien, gastrique, colique, pancréatique, mammaire, pulmonaire, neuroendocrine, rénal, vésical et cutané. Les patients atteints de carcinome hépatocellulaire ont souvent des symptômes liés à la maladie hépatique sous-jacente, comme la fatigue de l'hépatite chronique ou d'une ascite, une péritonite bactérienne spontanée, une hémorragie variqueuse ou une encéphalopathie hépatique conséquence d'une cirrhose avec hypertension portale. Les patients atteints de cholangiocarcinome peuvent être ictériques à la suite d'une sténose ou souffrir d'épisodes de cholangite aiguë sur fond de cholangite sclérosante primitive ou secondaire.

Lorsqu'ils sont disponibles, d'anciens clichés d'imagerie du foie peuvent être utiles pour déterminer si la lésion est nouvelle ou en train de croître. Les caractéristiques du patient – âge, sexe, antécédents d'utilisation de contraceptifs oraux (associée à une incidence accrue d'adénomes hépatiques), résidence géographique, antécédents de voyage (utiles dans les cas d'abcès amibiens du foie et de kystes hydatiques), consommation d'alcool et comorbidités (par exemple l'association entre hépatite chronique ou cirrhose du foie et carcinome hépatocellulaire ; association entre colite ulcéreuse ou cholangite sclérosante primitive et cholangiocarcinome) – peuvent également fournir des indices menant au diagnostic.

À l'examen clinique, les patients atteints d'une maladie hépatique chronique ont généralement des signes cutanés (angiomes stellaires et érythème palmaire), une splénomégalie et un élargissement bilobaire du foie ou une hypertrophie du lobe caudé. Un souffle abdominal peut aussi être perçu à hauteur d'un carcinome hépatocellulaire vasculaire. Les patients ayant des métastases peuvent avoir des adénopathies périphériques ou intra-abdominales ou une carcinose péritonéale palpable. La jaunisse, un œdème périphérique et

Tableau 21-1 Tumeurs hépatiques et biliaires

Tumeur	Caractéristiques en imagerie
<b>Tumeurs bénignes ne requérant habituellement qu'un suivi</b>	
Hémangiome caverneux	Remplissage centripète avec rehaussement périphérique en imagerie de contraste retardée
Hyperplasie nodulaire focale	Rehaussement artériel rapide avec retour à l'iso-intensité durant la phase veineuse; cicatrice centrale possible avec vaisseau nourricier
Kyste simple	Hypoéchogène à l'échographie
Stéatose focale	Meilleure caractérisation en imagerie par résonance magnétique au cours de séquences en phase ou hors phase
Angiolipome	Rehaussement artériel en imagerie avec produit de contraste
<b>Tumeurs bénignes nécessitant plus d'exams et un traitement</b>	
Adénome hépatique	Lésion hétérogène avec rehaussement artériel rapide
Hyperplasie régénérative nodulaire	Non spécifique et variable
Cystadénome	Lésion kystique avec composants solides à l'échographie; rehaussement de la paroi du kyste; possibilité de septums
Abcès hépatique	Lésion kystique à l'échographie
Pseudotumeur inflammatoire	Rehaussement atypique en imagerie avec contraste
Kyste échinococcique	Masse kystique avec septums, bords calcifiés, kystes secondaires
<b>Tumeurs malignes nécessitant un traitement</b>	
Carcinome hépatocellulaire	Rehaussement artériel avec « washout » de la veine porte
Cholangiocarcinome	Rehaussement artériel tardif qui persiste durant la phase portale
Formes mixtes de carcinome hépatocellulaire et de cholangiocarcinome	Rehaussement artériel du début à la fin
Métastases hépatiques	Rehaussement artériel périphérique, habituellement bilobaire, maladie multifocale
Cystadénocarcinome	Rehaussement d'une masse solide dans une lésion kystique
Sarcome	Masse solide avec rehaussement artériel
Tumeur hépatique mixte	Masse solide avec rehaussement artériel; calcifications possibles
Lymphome non hodgkinien (chapitre 10)	Rehaussement artériel moins intense que le carcinome hépatocellulaire; peut être diffus ou ressembler à un carcinome hépatocellulaire avec invasion veineuse

l'ascite sont des caractéristiques non spécifiques qui peuvent être liées à une maladie hépatique bénigne ou maligne.

### Résultats de laboratoire

Des analyses de laboratoire sont souvent utiles pour l'identification de la nature d'une tumeur hépatique ou de la cause sous-jacente. Les signes biologiques de maladie chronique du foie sont les suivants : thrombopénie; taux élevés des transaminases sériques (taux élevés dans une maladie hépatique inflammatoire active ou maladie néoplasique infiltrante), de la phosphatase alcaline et de la bilirubine (nettement élevée en cas d'obstruction des voies biliaires par une tumeur biliaire ou par effet de masse); taux faible d'albumine sérique avec élévation du temps de prothrombine (anormal en cas de maladie chronique du foie). Les marqueurs viraux (par exemple antigène de surface du virus de l'hépatite B et anticorps correspondants, antigène e et anticorps de l'hépatite B, ADN du virus de l'hépatite B, anticorps de l'hépatite C et ARN du virus de l'hépatite C), des études du fer et des marqueurs d'auto-

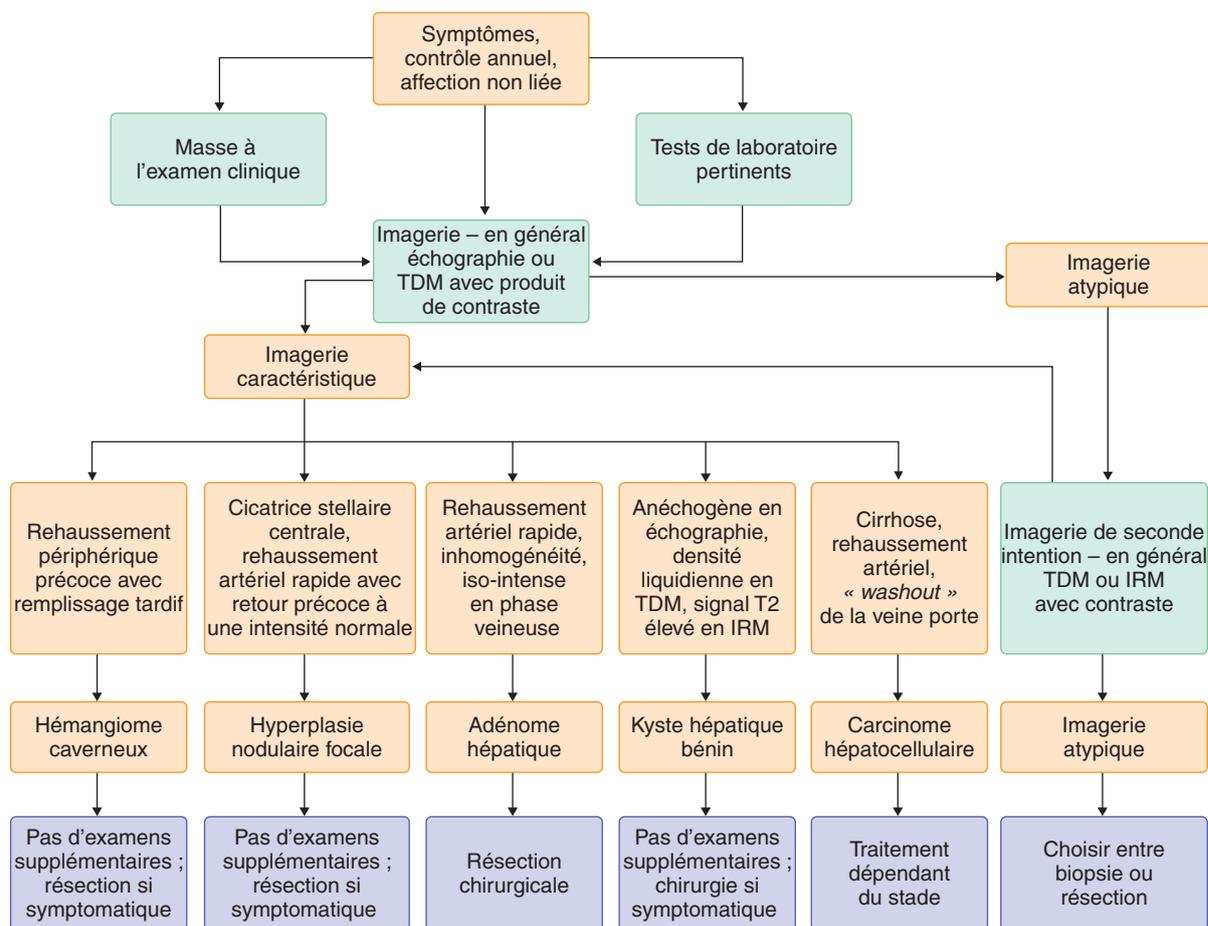
immunité (par exemple anticorps antimitochondries, anticorps antinucléaires et anticorps antimuscles lisses) aident souvent à l'identification de la cause de la maladie chronique du foie. Enfin, les marqueurs tumoraux comme l' $\alpha$ -fœtoprotéine (AFP; carcinome hépatocellulaire), le CA-19-9 (cholangiocarcinome), l'antigène carcino-embryonnaire (métastases d'origine colorectale ou cholangiocarcinome) et la lactate déshydrogénase (lymphome) ont une sensibilité et une utilité variables comme tests de dépistage, mais peuvent être utiles pour confirmer le diagnostic ou estimer le pronostic.

## Tumeurs hépatiques bénignes communes

### Hémangiome caverneux

#### ● Épidémiologie

Sur la base d'autopsies, l'hémangiome caverneux, qui est la tumeur bénigne du foie la plus commune, est présent chez



**Fig. 21-1. Prise en charge d'un patient atteint de tumeur hépatique.** Algorithme diagnostique et thérapeutique. IRM = imagerie par résonance magnétique ; TDM = tomodensitométrie.

près de 7 % des individus. Il existe une prédominance féminine allant de 1,5:1 à 5:1, les hémangiomes étant plus fréquents chez les femmes multipares. Les hémangiomes sont multiples dans 30 % des cas.

● **Manifestations cliniques**

Les hémangiomes caverneux sont généralement asymptomatiques, bien que de grands hémangiomes sous-capsulaires puissent causer une gêne ou des douleurs abdominales. La thrombose d'un hémangiome géant (> 10 cm) peut provoquer des symptômes inflammatoires généraux tels que fièvre, perte de poids et anémie.

Rarement, de grands hémangiomes sont associés au syndrome de Kasabach-Merritt, qui touche avant tout les nourrissons. Il s'agit d'une coagulation intravasculaire locale ou disséminée avec thrombopénie, hypofibrinogénémie et augmentation des produits de dégradation de la fibrine. La plupart des hémangiomes caverneux restent stables et ne subissent pas de transformation maligne. Compte tenu de leur forte prévalence, une rupture d'hémangiome caverneux est extrêmement rare.

● **Diagnostic**

**Imagerie**

Les hémangiomes caverneux hépatiques présentent en imagerie des caractéristiques particulières. À l'échographie, ils sont hyperéchogènes de manière homogène, bien

circonscrits, avec des bords lisses, mais, en cas de stéatose hépatique, ils peuvent apparaître hypoéchogènes. Certains résultats sont atypiques, montrant des lésions hypoéchogènes entourées d'une mince bordure hyperéchogène ou d'une enveloppe épaisse et festonnée.

En *tomodensitométrie (TDM) dynamique multiphasique*, sur les clichés non amplifiés par produit de contraste, les hémangiomes paraissent moins denses que les tissus voisins (hyposignal) ; avec produit de contraste, on constate, durant la phase artérielle, un rehaussement périphérique avec un remplissage centripète plus tardif de la lésion. En *imagerie par résonance magnétique (IRM) avec gadolinium*, les hémangiomes sont homogènes, de faible intensité sur les images pondérées en T1, alors que les séquences pondérées en T2 montrent des lésions nettement délimitées et de forte intensité. Comme en TDM, dans la phase artérielle, le rehaussement périphérique se manifeste et le remplissage centripète apparaît dans les clichés tardifs.

La *scintigraphie avec globules rouges marqués au technétium-99m* est très spécifique des hémangiomes. Elle montre une faible perfusion sur les images précoces et une forte concentration de l'isotope remplissant complètement la lésion sur les images tardives. Les grands hémangiomes qui se compliquent de fibrose, de thrombose ou d'hémorragie peuvent se remplir incomplètement lors des études avec produit de contraste ou avec le technétium-99m.

Puisque les résultats de l'imagerie sont souvent caractéristiques, une biopsie est rarement nécessaire pour confirmer le diagnostic. Celle-ci est parfois utile pour de petites lésions indéterminées ou lorsque des lésions importantes contiennent des cicatrices et des aspects atypiques. L'examen histologique montre un réseau d'espaces vasculaires bordés de cellules endothéliales et séparés par une mince stroma fibreuse. Les grands hémangiomes peuvent être partiellement thrombotiques, cicatriciels et calcifiés.

### Traitement

L'observation est la prise en charge optimale pour la plupart des patients atteints d'hémangiomes asymptomatiques. La résection chirurgicale est recommandée pour les hémangiomes qui sont très douloureux, qui augmentent de volume, dont le diagnostic est incertain ou qui sont associés au syndrome de Kasabach-Merritt. Rarement, la transplantation hépatique a été utilisée pour des hémangiomes hépatiques massifs non résécables; elle l'a été en cas de syndrome de Kasabach-Merritt.

## Hyperplasie nodulaire focale

### ● Définition

Une hyperplasie nodulaire focale est une réaction bénigne à une malformation artérielle congénitale dans le foie. La lésion se compose généralement d'une cicatrice stellaire vasculaire avec du tissu conjonctif, des canalicules biliaires entourés par des hépatocytes en prolifération et des cellules de Kupffer séparées par des cloisons fibreuses.

### ● Épidémiologie

Une hyperplasie nodulaire focale se développe principalement chez les femmes en âge de procréer. La relation avec l'utilisation de contraceptifs oraux est controversée; certaines études suggèrent une association entre l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux et une hyperplasie nodulaire focale et des complications comme l'hémorragie ou un infarctus. Toutefois, l'arrêt de la contraception orale ne mène habituellement pas à la résolution de l'hyperplasie nodulaire focale. Il existe une prédominance féminine allant de 2 : 1 à 4 : 1, et les lésions sont habituellement diagnostiquées chez des femmes âgées de 20 à 50 ans. Les hyperplasies nodulaires focales sont parfois multiples (10 à 20 %), ou accompagnent des hémangiomes caverneux (20 %).

### ● Manifestations cliniques

La plupart des hyperplasies nodulaires focales sont asymptomatiques. Des lésions étendues ou sous-capsulaires peuvent se manifester par des douleurs abdominales ou par une masse abdominale. Contrairement à ce que l'on observe en cas d'adénome hépatique, une douleur abdominale aiguë due à un saignement ou une nécrose de la tumeur est très rare.

### ● Diagnostic

À l'échographie, les hyperplasies nodulaires focales peuvent être aussi bien hypoéchogènes, hyperéchogènes ou isoéchogènes, mais elles sont le plus souvent hypoéchogènes,

à l'exception de la cicatrice centrale. L'examen Doppler montre fréquemment un flux sanguin dans la cicatrice stellaire centrale.

En *TDM dynamique*, sans produit de contraste, les hyperplasies nodulaires focales sont de même densité (isoatténuées) ou légèrement moins denses (hypoatténuées) que les tissus voisins. Avec un produit de contraste, on constate un rehaussement rapide et intense au cours de la phase artérielle et, durant la phase veineuse, une perte rapide du contraste qui s'échappe de la lésion, la densité de celle-ci redevenant la même que celle des tissus voisins (iso-intense). Une cicatrice avasculaire centrale est souvent perçue, parfois avec une artère nourricière s'insinuant au milieu de la lésion.

À l'*IRM avec contraste*, les lésions sont iso-intenses sur les images pondérées en T1 et restent iso-intenses ou sont légèrement hyperintenses sur les images pondérées en T2. La cicatrice centrale est en hyposignal sur les images pondérées en T1, mais hyperintenses sur les images pondérées en T2. Comme dans la TDM avec contraste, le rehaussement rapide et intense au temps artériel se dissipe rapidement. En règle générale, la cicatrice centrale émet un signal bas sur les images pondérées en T1 et est rehaussée avec le contraste.

La *scintigraphie au soufre colloïdal marqué au technétium-99m* est parfois utilisée pour la caractérisation des hyperplasies nodulaires focales. Une absorption hyperintense ou iso-intense se produit dans 50 à 70 % des hyperplasies nodulaires focales en raison de l'absorption par les cellules de Kupffer. En revanche, la plupart des adénomes hépatiques ne contiennent pas de cellules de Kupffer et ne peuvent donc pas capter le soufre colloïdal. Des *agents spécifiques des cellules de Kupffer pour IRM* comme le férumoxide sont absorbés par les cellules de Kupffer et entraînent une perte significative de l'intensité du signal sur les images pondérées en T2 rehaussées par le férumoxide, ce qui peut aider à distinguer une hyperplasie nodulaire focale d'un adénome hépatique et d'un carcinome hépatocellulaire.

Le diagnostic repose habituellement sur des examens radiologiques, une biopsie étant rarement nécessaire. Quand un diagnostic histologique d'hyperplasie nodulaire focale est nécessaire, la biopsie doit être pratiquée au moyen d'un trocart, car des aspirations à l'aiguille fine peuvent ne montrer que des hépatocytes d'apparence bénigne aussi bien dans une hyperplasie nodulaire focale que dans un adénome hépatique. L'examen histopathologique montre un parenchyme hépatique bénin avec des canalicules biliaires au milieu de septums fibreux.

### Traitement

La prise en charge des hyperplasies nodulaires focales asymptomatiques dont le diagnostic a été établi sur la base des aspects caractéristiques en imagerie ou sur la base de l'anatomopathologie est la simple observation, car les lésions ne grandissent généralement pas, ne saignent pas ou ne dégèrent pas en cancer. Les patientes ne doivent pas arrêter les contraceptifs oraux, car aucune donnée convaincante n'indique que cet arrêt réduit la taille des lésions. La résection chirurgicale est recommandée pour les lésions de nature indéterminée ou symptomatiques.

## Adénome hépatique

### ● Épidémiologie

L'adénome hépatique est une tumeur bénigne du foie qui se développe principalement au cours des troisième et quatrième décennies de la vie. Il existe une prédominance féminine allant de 2:1 à 6:1, ainsi qu'une forte association avec l'utilisation de contraceptifs oraux. Le risque relatif de développer un adénome hépatique est de 2,5 au bout de 3 à 5 ans de contraception orale et de 25 à 40 après 9 ans d'utilisation, soit une incidence de 4 pour 100 000 contre 1 par million dans la population générale.

### ● Physiopathologie

Les adénomes hépatiques se développent également chez les utilisateurs de stéroïdes androgènes, dans un contexte familial associé au diabète, dans le diabète de début de maturité du jeune, chez les patients atteints de glycogénose de types IA et 3, d'hémochromatose et d'acromégalie. Les adénomes sont multiples dans 20 % des cas, en particulier chez les patients atteints de glycogénose.

### ● Manifestations cliniques

Les adénomes hépatiques sont habituellement asymptomatiques et sont découverts à l'occasion d'imagerie, mais les patients peuvent se plaindre de douleurs intermittentes ou de gêne dans l'abdomen supérieur ou dans son quadrant supérieur droit. Les adénomes ont aussi une propension à la rupture, avec hémorragie intrahépatique douloureuse ou, rarement, hémopéritoine et choc. Leur taille peut diminuer après le retrait des contraceptifs oraux, mais c'est plutôt rare ; parfois, elle peut même augmenter.

### ● Diagnostic

À l'*échographie*, les adénomes hépatiques peuvent apparaître tout aussi bien homogènes qu'hétérogènes (à cause d'hémorragie ou de nécrose dans la tumeur). En *TDM dynamique*, les adénomes, comme les hyperplasies nodulaires focales, sont isoatténués dans les examens sans contraste ; avec contraste intraveineux, ils montrent au début un rehaussement, puis deviennent rapidement isoatténués dans la phase veineuse portale. Les adénomes sont souvent hyperatténués en cas de stéatose hépatique. Les adénomes ont généralement des limites bien définies et ne sont pas lobulés. Environ 40 % des adénomes ont une hémorragie intralésionnelle avec des régions hétérogènes de forte atténuation. Environ 5 % des adénomes montrent des calcifications grossières au sein de la lésion.

En *IRM avec contraste*, les adénomes sont hyper- ou iso-intenses sur les images pondérées en T1 et sont légèrement hyperintenses en images pondérées en T2. Ils montrent un rehaussement précoce au cours de la phase artérielle et deviennent iso-intenses sur l'imagerie retardée.

La *scintigraphie au soufre colloïdal marqué au technétium-99m* ne montre aucune absorption dans 70 % des cas d'adénome en raison de l'absence de cellules de Kupffer. En général, les résultats d'imagerie sont relativement non spécifiques et les adénomes restent difficiles à distinguer d'autres lésions.

La *biopsie* est souvent nécessaire pour le diagnostic, mais la différenciation des adénomes hépatiques des hyperplasies nodulaires focales peut s'avérer délicate. De plus, le risque d'hémorragie lié à la biopsie au trocart n'est pas négligeable. L'examen histologique montre des feuilletts bien différenciés d'hépatocytes sans canalicules biliaires, septums fibreux, espaces portes ou veines centrales. La plupart des adénomes ne contiennent pas de cellules de Kupffer.

### Traitement et pronostic

En raison des risques d'hémorragie ( $\leq 30\%$  pour les adénomes de grande taille) et de transformation maligne (le risque exact est inconnu), le traitement de l'adénome hépatique est habituellement une résection chirurgicale. Lorsque les risques chirurgicaux sont trop élevés, on peut recourir à l'ablation par radiofréquence. Les contraceptifs oraux doivent être arrêtés et, jusqu'à ce que l'adénome soit réséqué, les patientes doivent éviter une grossesse, car celle-ci favorise le développement de l'adénome. Le risque de transformation maligne est faible mais réel.

## Kystes hépatiques bénins

### ● Épidémiologie

Des kystes hépatiques bénins se développent chez environ 4 % des individus avec une prédominance féminine de 4:1, la prévalence augmentant avec l'âge. Les kystes hépatiques sont souvent multiples et coexistent avec d'autres lésions de masse dans le foie. Les maladies rénales polykystiques héréditaires autosomiques, dominantes et récessives, sont toutes deux associées à des kystes hépatiques multiples. Ces derniers sont bordés par un épithélium cuboïde comme celui des voies biliaires et sont remplis d'un liquide isotonique. Les kystes sont généralement asymptomatiques, mais les plus grands peuvent causer des symptômes de pression ou d'obstruction des voies biliaires. Une hémorragie, une infection ou une rupture de kyste est rare.

### ● Diagnostic

L'*échographie* est le meilleur test d'imagerie pour confirmer la nature de kystes remplis de liquide, qui sont anéchogènes, et le Doppler couleur ou duplex ne révèle aucun flux vasculaire. On constate également l'absence de structure interne, mais les parois postérieures sont bien définies. Des kystes simples peuvent contenir de minces cloisons échogènes. En *TDM dynamique*, les kystes sont de densité liquidienne. En *IRM avec contraste*, les kystes sont hyperintenses sur les séquences pondérées en T2. En TDM ou IRM, il peut être difficile de différencier des petits kystes d'un hémangiome caverneux ou d'autres petites lésions hépatiques en raison de l'artefact de volume partiel (le diamètre de la lésion est inférieur à l'épaisseur de la coupe [NdT]). La biopsie est en général inutile en raison des résultats de l'imagerie classique.

## Stéatose hépatique focale et zones dites épargnées

### ● Physiopathologie

La fréquence de l'infiltration graisseuse du foie augmente avec la tendance croissante à la prise de poids observée dans diverses régions du monde. En imagerie, les foyers graisseux ainsi que les zones épargnées dans un foie qui est infiltré de manière diffuse peuvent ressembler à une tumeur. L'obésité, le diabète, la consommation élevée d'alcool et une altération de l'état nutritionnel en raison d'une chimiothérapie sont les principaux facteurs responsables des stéatoses hépatiques.

### ● Manifestations cliniques

Les patients atteints de stéatose focale sont généralement asymptomatiques, les lésions étant souvent découvertes de manière fortuite ; elles sont parfois confondues avec des tumeurs plus inquiétantes.

### ● Diagnostic

En imagerie, une caractéristique du foyer graisseux est qu'il ne déforme pas le contour du foie, en sorte que l'on peut suivre le parcours des vaisseaux normaux, en particulier les veines, à travers la lésion. La graisse focale s'accumule habituellement à la ligne de partage de territoires vasculaires, comme les régions situées autour du ligament falciforme. Les zones d'épargne se situent généralement près de la fosse de la vésicule biliaire, dans les zones sous-capsulaires, et dans la partie postérieure du segment IV (lobe carré). À l'échographie, la graisse est habituellement hyperéchogène. En TDM dynamique, les parties grasses sont hypodenses par rapport à la rate, mais pas d'aussi faible densité que le tissu adipeux. Les structures veineuses peuvent être visualisées dans la lésion au cours de la phase veineuse. En IRM avec contraste, le foie stéatosique est parfois hyperintense sur les images pondérées en T1 et T2. La diminution de l'intensité du signal sur les séquences en écho de gradient avec eau et graisse hors phase est typique de la graisse focale.

La biopsie est parfois utile pour l'élimination d'autres lésions. À l'examen histologique, les zones d'infiltration graisseuse montrent des cellules chargées de graisse.

## Tumeurs malignes du foie et des voies biliaires

### Carcinome hépatocellulaire

#### ● Épidémiologie

Le carcinome hépatocellulaire, la troisième cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde, est responsable d'environ 700 000 décès par an. La prépondérance masculine va de 2:1 à 4:1. Le principal facteur prédisposant au développement du carcinome hépatocellulaire est la cirrhose du foie. Les facteurs de risque pour le développement du carcinome hépatocellulaire sont notamment l'hépatite chronique par les virus B ou C, la cirrhose alcoolique, la stéatohépatite non alcoolique, l'hémochromatose héréditaire, la déficience en  $\alpha_1$ -antitrypsine, la cirrhose biliaire primitive et l'hépatite auto-immune. Le virus de l'hépatite B s'intègre presque toujours

dans l'ADN génomique du patient et peut conduire au développement d'un carcinome hépatocellulaire en l'absence de cirrhose. La disponibilité d'un vaccin efficace contre l'hépatite B a permis de réduire l'incidence des carcinomes hépatocellulaires liés à l'hépatite B dans les régions à forte prévalence. L'exposition à long terme aux aflatoxines fongiques dans l'alimentation augmente de façon significative le risque de carcinome hépatocellulaire. Les champignons sont omniprésents ; ils envahissent et se développent dans les céréales, les légumineuses et les arachides lorsqu'elles sont stockées dans des conditions de forte humidité et de température élevée. Les espèces fongiques productrices d'aflatoxine, *Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus*, produisent au moins 13 types différents d'aflatoxine, l'aflatoxine B1 étant la plus puissante. Dans la plupart des régions du monde, les groupes de patients atteints de carcinome hépatocellulaire qui se développe le plus rapidement comprennent les personnes infectées de manière chronique par le virus de l'hépatite C. Plus de 90 % des personnes infectées par le virus de l'hépatite C développent une infection chronique, et jusqu'à 20 % des cas d'hépatite chronique C dégénèrent en cirrhose. Le carcinome hépatocellulaire se développe alors chez jusqu'à 20 % des individus atteints de cirrhose faisant suite à une infection chronique par le virus de l'hépatite C, à raison de 2 à 6 % par an. Plus récemment, on a constaté une augmentation progressive chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique liée à l'obésité, qui peut évoluer vers la stéatohépatite, la cirrhose (souvent considérée auparavant comme d'origine inconnue ou « cryptogénique ») et le carcinome hépatocellulaire. On a montré récemment que le diabète, aussi lié l'obésité, était aussi un facteur de risque indépendant.

#### ● Physiopathologie

Comme la plupart des autres affections malignes, le carcinome hépatocellulaire se développe à la suite de l'activation de voies cellulaires oncogènes combinée avec l'inhibition des voies suppressives de tumeur. Une atteinte hépatique chronique, conséquence d'une infection virale, de l'alcool et de troubles métaboliques ou auto-immuns, conduit à des cycles cellulaires répétés de mort, de régénération et de réparation, qui conduisent finalement à la sénescence prématurée du foie.

La sénescence cellulaire est caractérisée par une diminution progressive de la longueur des télomères qui protègent les extrémités des chromosomes, avec en conséquence des instabilités chromosomiques et génétiques qui sont reconstruites par les voies cellulaires de réponse au stress et qui déclenchent l'apoptose des cellules sénescents dans un processus connu sous le nom de *crise télomérique*. Dans certaines cellules sénescents, l'apoptose est évitée, et les cellules deviennent immortelles, soit par activation du complexe enzymatique de la télomérase cellulaire, ce qui maintient les extrémités télomériques, soit par un mécanisme indépendant de la télomérase. Ces cellules immortelles génétiquement instables sont alors sujettes à d'autres altérations génétiques et épigénétiques qui aboutissent au phénotype du cancer, c'est-à-dire prolifération cellulaire sans contrainte, résistance à l'apoptose, propension à la migration et invasion avec formation de nouveaux vaisseaux (angiogenèse).

Dans de nombreuses voies oncogènes, certains éléments intrinsèques exercent une activité de suppression tumorale; c'est ainsi que, normalement, les effets procarcinogènes et favorisant la croissance sont limités. Pendant la carcinogenèse, des mutations ou des modifications épigénétiques conduisent à la perte de l'activité de suppression de tumeur des voies oncogènes, ce qui permet une prolifération cellulaire non contrainte et le développement secondaire des autres caractéristiques du phénotype tumoral. La mutation par l'aflatoxine du facteur suppresseur de tumeur p53 illustre bien cette hypothèse. Au cours du métabolisme de l'aflatoxine dans le foie, un intermédiaire, l'aflatoxine B1-8,9-*exo*-époxyde, est formé, et interagit avec l'ADN cellulaire dans lequel il induit des mutations spécifiques, le plus souvent une transversion de G à T au codon 249 du gène suppresseur de tumeur p53, qui perd ainsi son activité suppressive. Les voies oncogéniques qui, normalement, activent p53 et limitent la prolifération sont laissées sans leur « frein » naturel, ce qui se traduit par une tendance accrue à la cancérogenèse. Il est bien connu que l'aflatoxine B1 a un effet synergique avec le virus de l'hépatite B dans le développement du carcinome hépatocellulaire.

Un autre concept important dans la pathogénie des cancers du foie est celui du développement de maladies malignes dans le compartiment des cellules souches épithéliales. Les cellules ovales progénitrices des canaux de Hering dans le foie sont capables de se différencier en deux lignées, hépatiques et biliaires, au cours de la régénération du foie. Le développement d'un phénotype néoplasique dans ce compartiment peut entraîner la formation de cellules qui mûrissent ensuite partiellement en cellules tumorales plus différenciées et conduisent à la formation d'un cancer par un clone « parent » de cellules progénitrices plus immatures et de clones de cellules « filles » plus matures. L'existence d'un compartiment de cellules souches tumorales (chapitre 4) a des implications importantes pour le développement de thérapies anticancéreuses, car les agents actifs contre les voies cancérogènes cellules filles, mais pas dans les clones parentaux, peuvent supprimer ou arrêter la croissance de la tumeur, mais ils ne seront pas curatifs, à moins qu'ils ne ciblent aussi les voies de croissance dans le compartiment des cellules souches tumorales.

L'intégration du virus de l'hépatite B dans l'ADN génomique des hépatocytes peut conduire au développement d'un carcinome hépatocellulaire en l'absence de cirrhose. Les mécanismes pathogéniques comprennent l'activation de voies oncogènes par les séquences amplificatrices du virus de l'hépatite B et l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs par mutagenèse insertionnelle. On a montré que certaines protéines codées par les virus d'hépatite exercent des effets oncogènes; il s'agit notamment, pour le virus de l'hépatite B, de la protéine X et d'une variante de la protéine S tronquée dans sa partie carboxyterminale et, pour le virus de l'hépatite C, de la protéine de la capsid ainsi que de la protéine NS5A.

Les molécules oncogènes et suppressives de tumeur qui se sont avérées jouer un rôle important dans la carcinogenèse du foie comprennent la voie p53/p21<sup>WAF1</sup>, la voie p16<sup>INK4a</sup>/

CDK4/RB1/E2F, la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine, le TGF- $\alpha$  (*transforming growth factor- $\alpha$* ), c-myc, le facteur de transcription NF $\kappa$ B, l'insuline/IGFI (*insuline-like growth factor I*) et les récepteurs tyrosine kinases (facteur de croissance des fibroblastes, facteur de croissance des hépatocytes et facteur de croissance des endothéliums vasculaires) et d'autres facteurs en aval.

### ● Manifestations cliniques

La plupart des patients sont asymptomatiques; cependant, les symptômes de la maladie chronique du foie peuvent conduire à la surveillance échographique des patients à haut risque et ainsi au diagnostic du cancer chez des patients asymptomatiques. Des symptômes comme des douleurs abdominales suggèrent souvent que le cancer est à un stade avancé. Une décompensation légère de la cirrhose peut être observée à la suite du remplacement du tissu fonctionnel du foie par la tumeur. Des crises de fortes douleurs abdominales dues à une hémorragie au sein de la masse tumorale sont des manifestations rares. Les signes à l'examen physique peuvent être notamment une masse hépatique palpable et un souffle vasculaire au-dessus de la tumeur. Des carcinomes hépatocellulaires causent parfois divers syndromes paranéoplasiques par la production de diverses hormones: une hypoglycémie due à des IGF (*insuline-like growth factors*), une polyglobulie due à de l'érythropoïétine, une hypercalcémie due à une hormone de type parathormone, et des diarrhées aqueuses dues au peptide intestinal vasoactif et à d'autres hormones neuroendocrines (chapitres 5 et 6).

### ● Diagnostic

Environ 80 à 90 % des carcinomes hépatocellulaires se développent dans un foie cirrhotique; aussi, le diagnostic précoce des cancers hépatocellulaires dépend du soin apporté au suivi à long terme des patients cirrhotiques. La surveillance est habituellement exercée par échographie tous les 6 mois chez les patients atteints de cirrhose quelle qu'en soit la cause. Chez les patients atteints d'hépatite B chronique qui sont exposés à un risque accru de carcinome hépatocellulaire (antécédents familiaux de carcinome hépatocellulaire; charge virale importante ou transaminases élevées; Africains âgés de plus de 20 ans; hommes d'origine asiatique de plus de 40 ans; femmes asiatiques de plus de 50 ans), la surveillance échographique est indiquée, même chez les patients sans cirrhose du foie. Tous les nodules suspects trouvés par échographie sont ensuite examinés au moyen d'autres procédés d'imagerie avec contraste.

L'AFP est un marqueur spécifique du carcinome hépatocellulaire. Un taux sérique supérieur à 200 ng/ml a une spécificité de 95 à 100 %, et des tumeurs de plus de 2 cm avec une AFP supérieure à 200 ng/ml est pathognomonique, mais à la valeur seuil de 200 ng/ml, la sensibilité de l'AFP n'est que d'environ 20 %. Par conséquent, le seul dosage de l'AFP pour la surveillance du carcinome hépatocellulaire n'est pas recommandé.

Dès que des nodules suspects ont été détectés au cours du suivi, l'imagerie avec produit contraste est la démarche

diagnostique de choix. Que ce soit en TDM, en IRM, en échographie ou en angiographie, les carcinomes hépatocellulaires se caractérisent par un vif rehaussement durant la phase artérielle, suivi d'une perte lorsque le produit de contraste est éliminé de la circulation artérielle, et d'une diminution caractéristique de l'intensité à un niveau inférieur à celui du tissu hépatique environnant durant la phase portale, lorsque le foie environnant est perfusé par le produit de contraste plus que le nodule tumoral. Cette caractéristique, dite de *lavage* (« *washout* »), est hautement spécifique du carcinome hépatocellulaire qui se développe sur un foie cirrhotique (fig. 21-2). Chez les patients cirrhotiques, presque tous les carcinomes hépatocellulaires de 2 cm ou plus peuvent être diagnostiqués de manière fiable sur la base d'une imagerie non invasive. Lorsque les lésions mesurent entre 1 et 2 cm dans un foie cirrhotique, il faut que les résultats caractéristiques soient confirmés par une deuxième imagerie dynamique.

Des lésions inférieures à 1 cm doivent être suivies de près à intervalle de 3 à 6 mois pendant 2 ans. Si une lésion ne change pas, on peut alors revenir à une surveillance de routine.

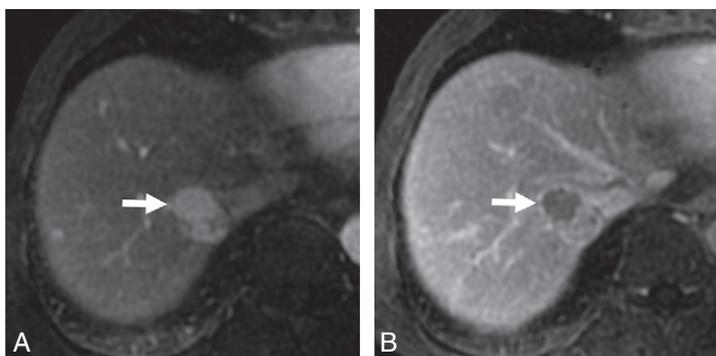
Dans un foie non cirrhotique, le diagnostic de petites tumeurs équivoques ou de toute lésion peut être établi par cytoponction. Toutefois, en raison des risques faibles, mais réels, d'ensemencement tumoral (0,5 à 2 %), d'une hémorragie et de résultats faussement négatifs, de nombreux centres évitent la biopsie, en particulier chez les patients qui pourraient être candidats à une transplantation du foie, et s'appuient plutôt sur l'imagerie pour le diagnostic du carcinome hépatocellulaire.

### ● Prévention

Il est démontré que la vaccination universelle contre l'hépatite B a réduit l'incidence du carcinome hépatocellulaire<sup>1</sup>, mais aucun vaccin n'est disponible contre le virus de l'hépatite C. Les personnes qui répondent de manière durable au traitement des hépatites B et C semblent courir un risque moindre de développer un carcinome hépatocellulaire.

### Traitement

Les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire à un stade précoce et qui ne souffrent pas de dysfonction hépatique sous-jacente peuvent être traités par résection chirurgicale. La transplantation hépatique chez des patients qui répondent aux critères de Milan (une tumeur  $\leq 5$  cm ou deux à trois lésions chacune  $\leq 3$  cm, sans aucun signe d'extension extrahépatique ou d'invasion vasculaire) assure une survie à long terme qui ne diffère pas de celle des patients à qui un foie a été greffé pour des affections non malignes. Chez les patients qui ne sont pas candidats à une transplantation du foie, l'ablation locale de tumeurs de petite taille pouvant atteindre 3 à 4 cm est réalisée par injection percutanée d'éthanol ou par radiofréquence. Dans ce procédé, une sonde contenant plusieurs fils conducteurs est introduite dans la tumeur, à l'intérieur de laquelle les électrodes sont déployées et transmettent un courant électrique à haute fréquence qui, par la chaleur produite, coagule la tumeur et une bordure de tissu bénin. Bien que la résection chirurgicale et les ablations locales soient efficaces pour les petits carcinomes hépatocellulaires, les patients atteints de cirrhose gardent encore des troubles moléculaires dans le tissu hépatique restant, ce qui les prédispose à une récurrence, à une fréquence d'environ 50 % en 3 ans après la résection chirurgicale ou l'ablation locale. Les tumeurs qui ne remplissent pas les critères pour une résection chirurgicale, une transplantation ou une ablation locale, mais qui sont encore limitées au foie, sont dites de stade intermédiaire. Elles sont traitées actuellement par chimio-embolisation transartérielle avec des agents chimiothérapeutiques : la doxorubicine, la mitomycine C et le cisplatine, ainsi que l'alcool polyvinylique (Ivalon®) ou des particules de gélatine absorbable (Gelfoam®), parfois en combinaison avec l'huile iodée de graines de pavot (Lipiodol® ou Ethiodol®). Des essais randomisés et des méta-analyses ont confirmé que la chimio-embolisation transartérielle améliore la survie des patients atteints de carcinome hépatocellulaire de stade intermédiaire<sup>2</sup>. La radio-embolisation avec des microsphères de verre imprégnées d'yttrium-90, une alternative à la chimio-embolisation transartérielle, peut être utilisée chez



**Fig. 21-2. Carcinome hépatocellulaire.** Image de résonance magnétique pondérée en T1 au cours des phases artérielle (A) et portale (B) après administration intraveineuse de gadolinium. La tumeur (flèches) montre un rehaussement du contraste lors de la phase artérielle et le « washout » durant la phase portale.

les patients atteints de thrombose de la veine porte, car, contrairement aux particules d'Ivalon® ou de Gelfoam® utilisées pour la chimio-embolisation, les 20 à 30 µg de microsphères de verre utilisées pour la radio-embolisation ne bouchent pas l'artère hépatique. Cependant, la radio-embolisation n'a pas encore été soumise à de rigoureuses études randomisées.

La chimiothérapie systémique est compliquée par la présence d'une maladie hépatique chronique sous-jacente et une augmentation significative du risque de toxicité médicamenteuse. Les efforts actuels se concentrent sur l'utilisation de thérapies ciblées dirigées contre des voies moléculaires connues pour être impliquées dans l'hépatocarcinogénèse, notamment les récepteurs tyrosine kinases et la voie de signalisation Wnt. On a montré que le sorafénib, 400 mg deux fois par jour, allongeait la survie médiane de manière significative chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire à un stade avancé, généralement en ralentissant la progression, mais sans induire de rémission<sup>3</sup>. Récemment, le sorafénib, 400 mg deux fois par jour, associé à la doxorubicine, 60 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse tous les 21 jours, s'est avéré supérieur à la doxorubicine seule; il a prolongé la survie sans progression et la survie globale des patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé<sup>4</sup>.

### ● Pronostic

Les patients atteints de la maladie précoce ayant subi une transplantation du foie ont un excellent pronostic avec un taux de survie à 5 ans de 70 à 80 % et un taux de récurrences à 5 ans de 10 % ou moins. Les patients non admissibles pour une transplantation qui subissent une résection chirurgicale ou une ablation par radiofréquence ou injection percutanée d'éthanol ont également des taux de survie relativement élevés à 5 ans, de 50 à 70 %, mais parce qu'ils ont un foie cirrhotique restant prédisposé au cancer, le taux de récurrence à 3 ans est d'environ 50 %. Pour les patients qui sont à un stade intermédiaire et qui sont traités par chimio-embolisation transartérielle, le taux de survie à 1 an est de 50 à 80 %; à 2 ans, il est de 25 à 60 %. Pour obtenir les meilleurs résultats avec la chimio-embolisation transartérielle, il convient de bien sélectionner les patients sur la base de leur fonction hépatique, car ce traitement peut induire une décompensation hépatique et diminuer ainsi la survie. Les patients à un stade avancé, soumis actuellement à des essais thérapeutiques ou à un traitement symptomatique, ont une survie médiane de seulement 6 à 8 mois et un taux de survie à 1 an de 10 à 30 %.

## Cholangiocarcinome

### ● Épidémiologie

Bien que l'incidence globale des cancers biliaires, ou cholangiocarcinomes, soit relativement faible, elle est peut-être, parmi les autres cancers, celle qui augmente le plus rapidement dans les pays industrialisés. La raison de cette tendance est inconnue. La plupart des cholangiocarcinomes se développent sans cause évidente, mais les facteurs de risque connus sont notamment la cholangite sclérosante primitive, qui est souvent associée à une maladie inflammatoire de l'intestin; les kystes congénitaux du cholédoque ou d'autres

anomalies des voies biliaires; les cholangiopathies asiatiques secondaires à des infections par la douve hépatique; une cholangite bactérienne chronique, secondaire, qui survient fréquemment chez les personnes qui ont eu des calculs biliaires intrahépatiques ou subi une anastomose bilio-entérique. Le cholangiocarcinome est également associé aux maladies chroniques du foie, qu'elles soient secondaires ou non à une hépatite virale, bien que l'association soit moins étroite que celle des carcinomes hépatocellulaires.

### ● Physiopathologie

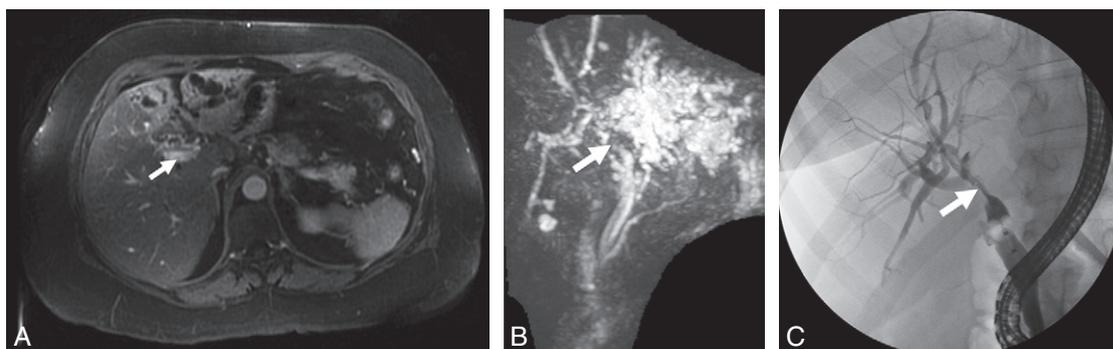
La pathogénie du cholangiocarcinome n'est pas bien comprise. Les concepts actuels suggèrent que l'inflammation biliaire perturbe les mécanismes de réparation de l'ADN, ce qui entraîne une instabilité génomique, puis le cancer. Les gènes impliqués dans la carcinogénèse biliaire sont notamment : *p53*, *K-ras*, *c-met*, *c-erbB2*, *mcl-1*, *Bcl-xl*, *p16<sup>INK4a</sup>*, *p14<sup>ARF</sup>*, *iNOS* et *IL-6*.

### ● Manifestations cliniques

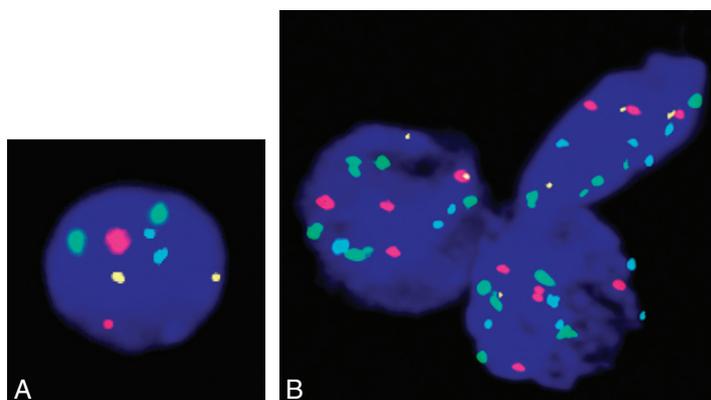
Les patients atteints de cholangiocarcinome se présentent généralement avec un ictère indolore, conséquence d'une sténose biliaire hilare ou distale, ou avec une masse intrahépatique provoquant des douleurs abdominales, éventuellement référées à l'épaule. D'autres symptômes fréquents sont le prurit, des selles pâles et des urines foncées; ils peuvent être associés à des signes non spécifiques comme une perte de poids et des fébricules.

### ● Diagnostic

Sur la base de leur localisation dans l'arbre biliaire, les cholangiocarcinomes sont classés comme intrahépatiques ou extrahépatiques. La cholangiographie par résonance magnétique constitue un moyen non invasif d'examen des voies biliaires obstruées avant la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique et permet à l'endoscopiste et au chirurgien de planifier une approche optimale pour l'évaluation et la thérapie. Les patients atteints d'une obstruction biliaire unilatérale ont souvent ce que l'on appelle le *complexe atrophie-hypertrophie*, c'est-à-dire une atrophie du lobe hépatique impliqué et une hypertrophie compensatrice de l'autre lobe (fig. 21-3). Puisque, dans de nombreux cholangiocarcinomes, un stroma fibreux dense entoure un nombre relativement faible d'éléments épithéliaux glandulaires malins, l'examen cytologique des produits ramenés par les brossages des sténoses malignes a une sensibilité relativement faible, en particulier dans les cancers précoces, c'est-à-dire les plus susceptibles de bénéficier du traitement. Cependant, les échantillons obtenus par brossage peuvent à présent être analysés au moyen de techniques de pointe comme la cytométrie en flux de l'ADN, l'analyse d'images numériques et la détection des polysomies par hybridation in situ avec des sondes d'ADN fluorescentes; cela améliore la précision du diagnostic (fig. 21-4). Ces techniques sont utiles pour la détection précoce de la transformation maligne chez les patients atteints de cholangite sclérosante primitive et chez qui se manifeste une nouvelle sténose dominante ou une détérioration clinique. Les sténoses biliaires et les adénopathies métastatiques peuvent actuellement être visualisées et caractérisées par des méthodes endoscopiques



**Fig. 21-3. Cholangiocarcinome.** **A.** Image de résonance magnétique pondérée en T1 pendant la phase artérielle après administration intraveineuse de gadolinium. La tumeur (*flèche*) obture le canal hépatique gauche, entraînant une dilatation marquée du système biliaire gauche et une atrophie avec rehaussement amplifié du contraste du lobe gauche; le lobe droit du foie montre une hypertrophie compensatrice. Cette combinaison est appelée *complexe atrophie-hypertrophie*. **B.** Cholangiopancréatographie par résonance magnétique chez le même patient montrant un rétrécissement du canal hépatique commun par le cholangiocarcinome (*flèche*) et le système biliaire gauche fortement dilaté. **C.** Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique montrant le remplissage du système biliaire droit à travers le canal hépatique commun rétréci (*flèche*); le système biliaire gauche est complètement isolé et non rempli lors de l'injection du produit de contraste.



**Fig. 21-4. Hybridation in situ pour le diagnostic de malignité des sténoses biliaires.** Des sondes d'ADN fluorescentes spécifiques des centromères des chromosomes 3 (rouge), 7 (vert), 17 (aqua) et du locus p16 dans le chromosome 9p21 (jaune) sont hybridées dans des échantillons de cytologie obtenus par brossage de sténoses biliaires lors d'une endoscopie cholangiopancréatographique rétrograde endoscopique. La cellule diploïde normale (**A**) contient deux copies de chacune des sondes; les cellules malignes polysomiques (**B**) contiennent chacune plusieurs copies des chromosomes 3, 7 et 17.

avancées comme l'échographie endoscopique, l'échographie intracanaléaire et la cholédochoscopie.

Le dosage du marqueur CA-19-9 est couramment utilisé en cas de cholangiocarcinome. Sa sensibilité est modeste et

une cholestase ou une inflammation des voies biliaires peut donner des résultats faussement positifs, mais ce test est utile au suivi des effets du traitement ou à la détection d'une récurrence après un traitement curatif.

## Traitement

Le résultat du traitement d'un cholangiocarcinome est généralement médiocre, car la tumeur est relativement résistante à la chimiothérapie et provoque souvent une obstruction biliaire, qui se complique alors d'épisodes de cholangite bactérienne et de dysfonction hépatique cholestatique. Le traitement des cancers biliaires dépend de leur extension dans l'arbre biliaire et en dehors du foie.

Pour une tumeur limitée au foie et aux voies biliaires, avec des sténoses malignes qui ne s'étendent pas au-delà de l'embranchement secondaire des canaux biliaires intrahépatiques

droit ou gauche, après résection chirurgicale réussie, le taux de survie à 5 ans est d'environ 20 %. Les patients atteints de cancers biliaires distaux sans propagation à distance sont généralement traités par résection biliaire ou par duodéno pancréatectomie de Whipple.

Les patients atteints d'une tumeur non résecable sont généralement traités de manière palliative par le placement d'une endoprothèse biliaire en plastique ou en métal. Un drainage efficace d'environ 25 % du volume total du foie et, plus particulièrement, du lobe le moins touché suffit en général à

soulager la cholestase ; le risque d'épisodes répétés de cholangite est ainsi nettement diminué.

Une greffe hépatique chez des patients sélectionnés porteurs d'un cholangiocarcinome hilair à son début, après chimiothérapie adjuvante, radiothérapie et stadification par laparotomie, a abouti à des résultats remarquables : 80 % de survie à 5 ans pour les patients qui ont suivi fidèlement le protocole thérapeutique. Chez des patients atteints de sténose biliaire maligne non résécable, la thérapie photodynamique peut préserver la perméabilité des voies biliaires et améliorer ainsi la survie ; le traitement commence par

une perfusion intraveineuse d'un porfimère photosensibilisant, qui est capté préférentiellement par les cellules malignes ; ensuite, un rayon laser de 630 nm est transmis par une fibre insérée dans la sténose biliaire<sup>5</sup>.

Chez les patients atteints soit d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique, soit d'un cancer de la vésicule, soit d'un cancer ampullaire, une chimiothérapie associant le cisplatine et la gemcitabine s'est avérée procurer un avantage de survie sans aggravation substantielle de la toxicité par rapport à la gemcitabine seule<sup>6</sup>.

### ● Pronostic

Les patients éligibles pour une transplantation du foie ont le meilleur pronostic avec un taux de survie à 5 ans d'environ 80 %. Les patients ayant subi une résection curative ont un taux de survie à 5 ans d'environ 20 à 40 %. Chez les patients atteints d'un cancer non résécable, la pose d'une endoprothèse biliaire, la thérapie photodynamique et le recours à des chimiothérapies comme la gemcitabine et le cisplatine prolongent généralement la survie de quelques mois.

### Références

1. Chang MH, Shau WY, Chen CJ, et al. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA* 2000 ; **284** : 3040–2.
2. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma : chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003 ; **37** : 429–42.
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008 ; **359** : 378–90.
4. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma : a randomized trial. *JAMA* 2010 ; **304** : 2154–60.
5. Ortner ME, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma : a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003 ; **125** : 1355–63.
6. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010 ; **362** : 1273–81.

### Lectures suggérées

- Alves RC, Alves D, Guz B, et al. Advanced hepatocellular carcinoma : review of targeted molecular drugs. *Ann Hepatol* 2011 ; **10** : 21–7. *Revue mettant l'accent sur le sorafénib.*
- Burak KW, Kneteman NM. An evidence-based multidisciplinary approach to the management of hepatocellular carcinoma (HCC) : the Alberta HCC algorithm. *Can J Gastroenterol* 2010 ; **24** : 643–50. *Recommandations relatives à la résection, aux techniques d'ablation, à la greffe hépatique, à la chimio-embolisation transartérielle, à la radio-embolisation transartérielle et au sorafénib.*
- Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States. Part III. Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009 ; **136** : 1134–44. *Documente l'incidence croissante du carcinome hépatocellulaire et du cholangiocarcinome aux États-Unis au cours des 25 dernières années.*
- Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011 ; **196** : W205–9. *Tentative de contrôle local de cholangiocarcinomes intrahépatiques primitifs de < 5 cm de diamètre.*
- Marrero JA, Feng Z, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009 ; **137** : 110–8. *Discussion de l'utilité diagnostique de ces tests.*
- Rahbari NN, Mehrabi A, Mollberg NM, et al. Hepatocellular carcinoma : current management and perspectives for the future. *Ann Surg* 2011 ; **253** : 453–9. *Revue.*
- Zografos GN, Farfaras A, Zagouri F, et al. Cholangiocarcinoma : principles and current trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011 ; **10** : 10–20. *Revue des traitements médicaux et chirurgicaux.*

# Tumeurs du rein, de la vessie, des uretères et du bassinet

**Dean F. Bajorin**

(Chapitre 203, extrait de l'ouvrage *Goldman's Cecil Medicine*, 24<sup>th</sup> édition)

## Carcinome des cellules rénales

### ● Définition

Les cancers du rein constituent un groupe hétérogène de tumeurs, dont la plupart sont d'origine épithéliale et malignes. Le carcinome des cellules rénales (CCR), classiquement appelé carcinome à cellules claires ou hypernéphrome, comprend des entités distinctes, chacune avec un lien étroit entre morphologie et génétique. L'Organisation mondiale de la santé classe les cancers du rein sur la base de ces différences biologiques et histologiques (tableau 22-1). Le potentiel métastatique dépend du type histologique; les plus virulents sont les carcinomes classiques à cellules claires (75 % des tumeurs totales, mais 90 % des métastases); les carcinomes papillaires et chromophobes sont plus indolents (20 % du total, mais 10 % des métastases); les oncocytomes sont bénins (5 % des tumeurs).

### ● Épidémiologie

En 2009, on estimait qu'il y aurait plus de 49 000 nouveaux cas et environ 11 000 décès par cancer du rein aux États-Unis. Depuis 1950, l'incidence du cancer du rein a augmenté de

126 % et la mortalité annuelle de 36,5 %. L'augmentation de l'incidence du CCR peut être en partie liée à la détection précoce par la tomодensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de l'abdomen indiquées pour d'autres affections. La proportion entre hommes et femmes est d'environ 2:1 à 3:1, et l'augmentation de l'incidence est la plus élevée chez les Afro-Américains et la plus faible chez les Asiatiques et les insulaires du Pacifique. L'âge moyen au moment du diagnostic se situe dans les sixième et septième décennies. Mis à part la prédisposition génétique, les facteurs de risque des CCR comprennent le tabagisme, l'obésité, l'hypertension et l'utilisation de diurétiques. L'augmentation liée à la cigarette a été associée à un risque plus élevé tant chez les hommes que chez les femmes. Le risque diminue après l'arrêt du tabac, mais il faut environ 20 ans pour qu'il disparaisse. Chez les personnes obèses, le risque augmente avec l'indice de masse corporelle. Bien que le risque associé à un diurétique soit élevé, cette association est difficile à distinguer de l'augmentation du risque liée à l'hypertension. Le CCR est plus fréquent chez les patients souffrant déjà de troubles rénaux comme la maladie polykystique des reins, le rein en fer à cheval et l'insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse.

Tableau 22-1 Classification des tumeurs des cellules rénales

Bénignes	Malignes
Oncocytome	Carcinome des cellules rénales à cellules claires (conventionnel)
Adénome papillaire (chromophile)	Carcinome papillaire des cellules rénales (chromophile)
Adénome métanéphrique	Carcinome chromophobe des cellules rénales
Adénofibrome néphrogénique	Carcinome des tubes collecteurs
	Carcinome médullaire
	Carcinome mixte à cellules tubulaires et fusiformes
	Carcinome des cellules rénales non classé

Adapté de Storkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma : Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer. 1997; 80 : 987-989.

### ● Physiopathologie

Le nouveau système de classification pour le CCR est fondé sur la nature des cellules d'origine des différents sous-types ainsi que des anomalies chromosomiques (tableau 22-2). Le carcinome classique à cellules claires représente environ 65 % des tumeurs et est censé dériver du tubule contourné proximal. Il est généralement solitaire, bien circonscrit et d'une couleur dorée due à l'abondance de lipides cytoplasmiques. Les tumeurs de haut grade contiennent moins de lipides et de glycogène. Environ la moitié des tumeurs ont un aspect solide lié à une prolifération acineuse qui forme des plaques denses de cellules tumorales, le tissu étant richement vascularisé par un réseau capillaire. Les CCR papillaires représentent environ 15 % des néoplasmes rénaux épithéliaux primitifs. Dans environ 45 % des cas, les tumeurs sont bilatérales ou multiples dans le même rein. La plupart ont une morphologie hétérogène, comprenant des zones papillaires, papillaires-trabéculaires et papillaires solides, des foyers de nécrose étant fréquents. L'aspect papillaire classique, facilement reconnaissable à faible grossissement, est caractérisé par des papilles distinctes qui sont bordées par des cellules épithéliales néoplasiques et qui contiennent un axe central fibrovasculaire. Ces tumeurs sont réparties en types 1 et 2, en fonction des caractéristiques cytotopiques et des différences génétiques. Les cancers chromophobes du rein représentent 5 % des tumeurs épithéliales rénales. De façon caractéristique, ces tumeurs sont solitaires et discrètes, mais non encapsulées. L'histologie typique se compose de grandes cellules rondes ou polygonales avec des bordures cellulaires bien définies et un cytoplasme légèrement basophile; elles sont mélangées à une population plus petite de cellules polygonales à cytoplasme éosinophile. Ces tumeurs peuvent être très volumineuses au moment du diagnostic, des tumeurs résécables pouvant atteindre 23 cm.

Le carcinome à cellules claires est caractérisé par la perte de matériel génétique du bras court du chromosome 3 (3p) et par des mutations dans le gène *VHL* impliqué dans la mala-

die de von Hippel-Lindau. Chez les patients atteints de cette affection, ces pertes et mutations se retrouvent dans presque tous les cas. Les tumeurs sporadiques, plus fréquentes, ont également des mutations somatiques ou une hyperméthylation dans la même région chez environ 75 à 80 % des patients. Les tumeurs classiques à cellules claires ont une mutation dans le gène *VHL*, qui est inactivé par une mutation ponctuelle ou par un processus épigénétique consistant en la méthylation du promoteur de ce gène. La protéine codée par *VHL* est impliquée dans l'ubiquitinylation et la dégradation de l'HIF (*hypoxia-inducible factor*). L'inactivation de *VHL* a donc comme conséquence d'augmenter la concentration de l'HIF. Or, ce facteur de transcription amplifie l'expression de gènes responsables de l'angiogenèse et de la croissance cellulaire. Deux de ces gènes régulés à la hausse sont le facteur de croissance dérivé des plaquettes (*platelet-derived growth factor* [PDGF]) et le facteur de croissance des endothéliums vasculaires (*vascular endothelial growth factor* [VEGF]); il s'agit de facteurs angiogéniques que l'on considère comme inducteurs de la néovascularisation des cancers à cellules claires, primitifs et métastatiques. Les patients atteints du syndrome de VHL développent plus souvent des tumeurs à un âge précoce. Celles-ci sont en général multiples et comprennent des hémangioblastomes du système nerveux central (chapitre 14), des tumeurs neuroendocrines du pancréas (chapitre 20), des phéochromocytomes, des angiomes rétiens et des cystadénomes épидидymaires.

La plupart des CCR papillaires sporadiques sont caractérisés par une trisomie des chromosomes 7 et 17 ainsi que par la perte du chromosome Y. Le cancer rénal papillaire héréditaire est la conséquence de mutations germinales et de l'activation du proto-oncogène *MET*, situé sur le chromosome 7p. Ces cellules ont des récepteurs aberrants pour le facteur de croissance des hépatocytes qui, après liaison au facteur de croissance, ne peuvent être désactivés. Des amplifications somatiques du gène *MET* ont également été observées dans environ 10 % des cas de cancer rénal papillaire sporadique. Le syndrome de léiomyomatose héréditaire et le

Tableau 22-2 Sous-types histologiques, génétique et syndromes

Sous-types histologiques	%	Principaux défauts génétiques/moléculaires	Autres défauts génétiques/moléculaires	Syndromes associés
Conventionnel (cellules claires)	75	PDH 3p Mutation de 3p25 (VHL)	+5q, -8p, -9p, -14q mutation de <i>p53</i> , expression de l'oncogène <i>c-erbB-1</i>	VHL CCR héréditaire
Papillaire 1	5	mutation du gène <i>c-Met</i> 7q31	Trisomie 7, 12, 16, et 17; -Y, +7, +17	CCR papillaire héréditaire
Papillaire 2	10	Fumarate hydratase 1q42	Trisomie 7, 12, 16, 17, 20; -1p, -3p, -9p, -Y, +5q	CCR léiomyomateux héréditaire
Chromophobe	5	Birt-Hogg-Dubé 17p11	-1p, -2p, -6p, -13q, 21q, -Y Mutation de <i>p53</i>	Birt-Hogg-Dubé
Oncocytome	5	Birt-Hogg-Dubé 17p11	-1, -Y, réarrangement de 11q	Oncocytome familial Birt-Hogg-Dubé
Tube collecteur	0,4	-18, -Y	-1q, -6p, -8p, -11, -13q, -21q Expression de l'oncogène <i>c-erbB-1</i>	Carcinome médullaire du rein

CCR = carcinome des cellules rénales; PDH = perte d'hétérozygotie; VHL = maladie de von Hippel-Lindau.

Adapté de Zambrano NR. Histopathology and molecular genetics of renal tumors. J Urol. 1999; 162 : 1246-1258; et Klatter T, Pantuck AJ, Said JW, et al. Cytogenetic and molecular tumor profiling for type 1 and type 2 papillary renal cell carcinoma. Clin Cancer Res. 2009; 15 : 1162-1169.

cancer rénal papillaire sont associés au gène de la fumarate hydratase. Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé est une affection rare principalement liée aux cancers rénaux chromophobes, mais parfois aussi à des tumeurs à cellules claires et à des tumeurs chromophobes et oncocytaires. Le gène associé au syndrome de Birt-Hogg-Dubé a été localisé en 17p et exprime une nouvelle protéine, la folliculine, de fonction encore inconnue. Les CCR chromophobes ont une perte génétique sur les chromosomes 1 et Y ainsi que des pertes combinées touchant les chromosomes 1, 6, 10, 13, 17 et 21.

### ● Manifestations cliniques

Bien que le CCR ait une forte propension à métastaser et puisse susciter des syndromes paranéoplasiques, la plupart des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic. Historiquement, le CCR était caractérisé par une triade hématurie, masse palpable et douleur, qui se manifestait chez près de 10 % des patients. Cependant, dans les séries modernes, le recours accru à l'imagerie abdominale pour d'autres affections a conduit à une détection beaucoup plus précoce des tumeurs. Jusqu'à 48 % des tumeurs peuvent être découvertes de cette manière, et moins de 5 % des patients ont maintenant une masse palpable lors du diagnostic. Les symptômes les plus fréquents à la première visite sont l'anémie, la perte de poids, l'inconfort général et l'anorexie (tableau 22-3). La présence de ces symptômes a été associée à un taux moindre de survie sans maladie après néphrectomie. Les patients atteints d'un CCR ont souvent des syndromes paranéoplasiques. L'hypercalcémie (chapitre 5) a été observée chez environ 20 % des patients; elle peut être due à la sécrétion de parathormone, du peptide de type parathormone et de l'interleukine-6, dont on a montré l'effet stimulant sur la résorption osseuse par les ostéoclastes. D'autres syndromes associés sont notamment : l'hypertension, la polyglobulie (suite à la production ectopique d'érythropoïétine) et un syndrome rare, dit de Stauffer, qui est un

dysfonctionnement du foie, sans métastases hépatiques, l'insuffisance étant corrigée par la résection chirurgicale de la tumeur.

### ● Diagnostic

L'évaluation complète des patients suspects de CCR doit inclure un hémogramme complet, le profil biochimique, une scintigraphie osseuse et une TDM du thorax, de l'abdomen et du bassin. La TDM est la méthode la plus fiable pour la détection et la stadification des CCR. La TDM optimale pour les masses rénales peut être divisée en quatre phases : les images avant contraste, la phase artérielle (environ 25 secondes après l'injection), la phase néphrographique (environ 90 secondes après l'injection), et la phase d'excrétion. Les phases les plus utiles pour l'imagerie des tumeurs rénales sont les images avant contraste et celles de la phase néphrographique parce que les lésions rénales apparaissent moins denses que le parenchyme rénal rehaussé de manière uniforme. La phase artérielle est utile pour l'identification des artères rénales et des petites masses hypervascularisées. La phase d'excrétion permet l'examen du système de collecte et du bassin. La TDM est également utile dans la détection des métastases rénales. Quant à la TDM en trois dimensions, qui est désormais possible, elle s'avère indispensable pour la planification d'une néphrectomie partielle, c'est-à-dire une résection préservatrice des néphrons. Le recours en plus à l'échographie et à l'IRM peut contribuer à la distinction entre tumeurs bénignes et malignes et à la planification du traitement. L'échographie permet la distinction entre kystes et lésions solides. L'IRM est utile dans l'imagerie des tumeurs rénales lorsque la fonction rénale des patients est insuffisante pour supporter l'injection intraveineuse d'un produit de contraste. L'IRM est également utile pour la délimitation des thrombus, qui peuvent s'étendre dans la veine rénale ou la veine cave inférieure, et l'angiographie IRM peut servir à la détermination du nombre et de l'emplacement des artères rénales chez les patients qui sont candidats à une néphrectomie partielle. Une fois l'évaluation terminée, le stade clinique est établi sur la base de la stadification TNM (tumeur, ganglions [*nodes*], métastases) (tableau 22-4).

**Tableau 22-3 Symptômes et signes au moment du diagnostic de carcinome des cellules rénales (localisé et métastatique)**

Anémie	52 %
Troubles hépatiques	32 %
Perte de poids	23 %
Hypoalbuminémie	20 %
Malaise	19 %
Hypercalcémie	13 %
Anorexie	11 %
Thrombocytose	9 %
Sueurs nocturnes	8 %
Fièvre	8 %
Érythrocytose	4 %
Hypertension	3 %
Frissons	3 %

Adapté de Kim HJ, Belldgrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma : implications for prognosis. J Urol. 2003; 170 : 1742-1746.

## Traitement

### Maladie localisée

La référence historique des soins pour les patients atteints d'un CCR est une néphrectomie radicale. Les cancers sélectionnés pour une néphrectomie radicale sont les tumeurs volumineuses et localisées centralement qui ont remplacé effectivement la plupart du parenchyme rénal normal, celles qui sont associées à des adénopathies régionales (d'étiologie bénigne ou maligne), celles qui s'étendent à la veine cave inférieure ou à l'oreillette droite, et même celles dans lesquelles les métastases sont évidentes. La néphrectomie peut être pratiquée par une incision transpéritonéale ou transthoracique. La glande surrénale homolatérale est également excisée, mais une dissection ganglionnaire régionale est facultative, et controversée. La proportion croissante de petites tumeurs a entraîné une diminution correspondante des néphrectomies radicales. Pour

les tumeurs d'un maximum de 7 cm, la néphrectomie partielle donne des résultats, en termes de survie et de contrôle local de la tumeur, similaires à ceux de la néphrectomie radicale, mais elle réduit également le risque d'insuffisance rénale postopératoire. Le fait qu'environ 35 % des tumeurs rénales corticales sont des carcinomes papillaires ou chromophobes indolents justifie également le recours à la néphrectomie partielle. La néphrectomie laparoscopique offre une alternative peu invasive à la néphrectomie radicale classique. Les deux interventions, à ciel ouvert ou laparoscopique, conviennent pour une néphrectomie partielle, qui contrôle la maladie tout en préservant la fonction rénale.

Les CCR résistent à la radiothérapie et à la chimiothérapie classique. Dans le contexte chirurgical, aucune ne sert de traitement néoadjuvant ou adjuvant. L'immunothérapie par interféron et interleukine-2, appliquée dans le traitement des métastases, n'a montré aucun avantage comme traitement adjuvant après néphrectomie.

### Maladie métastatique

Environ 30 % des patients atteints de CCR ont des métastases, et 20 à 30 % de patients supplémentaires dont la tumeur primitive a été résectionnée rechutent avec métastases. Les complications de la maladie métastatique comprennent la douleur liée à une tumeur primitive non résectable ou à des métastases osseuses. La radiothérapie est fréquemment utilisée pour le traitement palliatif des métastases osseuses et chez les patients ayant de multiples métastases cérébrales. Une néphrectomie palliative est parfois pratiquée pour un soulagement symptomatique de la douleur. La résection chirurgicale de la tumeur primitive est considérée comme l'un des piliers du traitement, même chez les patients atteints de maladie métastatique, car il a été montré qu'elle prolongeait la survie chez ces patients<sup>1</sup>. Une résection chirurgicale de sites métastatiques de la maladie (métastectomie) peut également prolonger la survie et même guérir certains patients. Les plus susceptibles de bénéficier d'une métastectomie sont les patients qui ont bénéficié d'un intervalle sans maladie supérieur à 1 an et ceux qui ont un site métastatique solitaire ou des métastases pulmonaires. Une survie à long terme a été observée lorsque le site de la résection était une métastase solitaire dans un poumon (jusqu'à 45 %) et même dans le cerveau (jusqu'à 20 %). Le CCR résiste aux agents de chimiothérapie les plus classiques, des réponses étant observées chez moins de 10 % des patients.

L'immunothérapie avec l'interleukine-2 ou l'interféron- $\alpha$  a été le traitement historique des patients atteints de maladie métastatique. L'administration de fortes doses d'interleukine-2 par voie intraveineuse, un traitement potentiellement curatif, nécessite un milieu hospitalier spécialisé à cause de la forte toxicité de ce traitement : hypotension, œdème pulmonaire, insuffisance rénale et atteinte du système nerveux central. Cependant, la plupart des effets toxiques sont réversibles, et des réponses complètes ou partielles sont obtenues chez environ 15 à 20 % des patients; environ 4 % parviennent à une survie sans maladie à long terme. L'interféron- $\alpha$  est injecté par voie sous-cutanée trois à cinq fois par semaine, est moins toxique que l'interleukine-2 et procure un taux de réponse d'environ 15 %. Toutefois, le nombre de patients avec une réponse complète et une survie à long terme est sensiblement inférieur à celui observé avec l'interleukine-2. Les effets

secondaires, réversibles, de l'interféron- $\alpha$  sont des symptômes grippaux, c'est-à-dire de la fièvre, des frissons, des myalgies, une myélosuppression modérée et une légère dysfonction hépatique.

Le CCR a été un candidat idéal pour le développement de nouvelles thérapies « ciblées », qui cherchent à bloquer les effets des mutations de *VHL*. Des essais randomisés ont montré l'intérêt des inhibiteurs de tyrosine kinases, tels que le sunitinib et le sorafénib, qui bloquent l'action des VEGF et PDGF, ainsi que du bevacizumab, un anticorps qui bloque le récepteur de facteur de croissance des endothéliums. Le sunitinib s'est avéré supérieur à l'interféron comme traitement initial et constitue maintenant une référence<sup>2</sup>. Des effets indésirables fréquents sont la fatigue, la diarrhée, l'hypertension et le syndrome main-pied, caractérisé par le développement de vésicules dans les zones de contact. La combinaison du bevacizumab avec l'interféron, qui est supérieure à l'interféron seul, a été approuvée pour le traitement de première intention. Les effets secondaires sont l'hypertension artérielle et un risque accru de saignement<sup>3</sup>. Le sorafénib s'est avéré supérieur au placebo chez les patients dont la maladie a progressé après traitement par une cytokine. Les effets secondaires sont similaires au sunitinib. Deux nouveaux médicaments actifs contre le CCR, dirigés contre la voie mTOR (*mammalian target of rapamycin*), ont également été approuvés. Le temsirolimus, un inhibiteur de mTOR par voie intraveineuse, améliore la survie des patients atteints d'une tumeur non résectionnée à pronostic défavorable (trois ou plusieurs facteurs de risque; voir plus loin)<sup>4</sup>. L'évérolimus, un inhibiteur de mTOR par voie orale, améliore les résultats des patients qui ont déjà été traités par le sunitinib, le sorafénib ou le bevacizumab<sup>5</sup>. Les effets secondaires les plus fréquents sont : fatigue, éruptions cutanées et aphtes buccaux.

### ● Pronostic

Les taux de survie pour les tumeurs corticales rénales non métastatiques résectionnées se situent entre 60 et 100 % selon le stade au moment du diagnostic, le type histologique, la taille de la tumeur et l'aspect histologique. Le pronostic s'assombrit évidemment avec le degré d'avancement de la maladie; au stade III, la survie à long terme est de 20 % et pour les patients au stade IV, de 5 %. Parmi les sous-types histologiques les plus courants de CCR, le pronostic du carcinome à cellules claires est moins favorable que celui des CCR papillaires; celui des CCR chromophobes est le plus favorable. Pour les patients avec métastases, cinq caractéristiques cliniques raccourcissent la survie : un état général médiocre, un taux de lactate déshydrogénase élevé, un faible taux d'hémoglobine, une hypercalcémie et l'absence de néphrectomie. Trois groupes ont été définis à partir des données de survie chez les patients traités par immunothérapie : favorable (zéro facteur de risque), avec une survie médiane de 20 mois; intermédiaire (un ou deux facteurs de risque), avec une survie médiane de 10 mois; et défavorable (trois ou plusieurs facteurs de risque), avec une survie médiane de 4 mois. L'immunothérapie et la résection chirurgicale des métastases peuvent aboutir à une survie à long terme chez un petit pourcentage de patients atteints de CCR. De nouveaux médicaments ciblés, résultats directs

Tableau 22-4 Stadification TNM du carcinome des cellules rénales

Classification clinique de la tumeur, des ganglions et métastases	
<b>Tumeur primitive (T)</b>	
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Pas de signe de tumeur primitive
T1	Tumeur de 7 cm ou moins dans la plus grande dimension, limitée au rein
T1a	Tumeur de 4 cm ou moins dans la plus grande dimension, limitée au rein
T1b	Tumeur de plus de 4 cm, mais pas plus de 7 cm dans la plus grande dimension, limitée au rein
T2	Tumeur de plus de 7 cm dans la plus grande dimension, limitée au rein
T2a	Tumeur de plus de 7 cm, mais inférieure ou égale à 10 cm dans la plus grande dimension, limitée au rein
T2b	Tumeur de plus de 10 cm, limitée au rein
T3	La tumeur s'étend dans les veines principales ou les tissus périrénaux mais pas dans la glande surrénale homolatérale, ni au-delà du fascia de Gérota
T3a	La tumeur s'étend nettement dans la veine rénale ou dans ses ramifications segmentaires (contenant une musculature), ou la tumeur envahit la graisse périrénale et/ou du sinus rénal, mais pas au-delà du fascia de Gérota
T3b	La tumeur s'étend nettement dans la veine cave sous le diaphragme
T3c	La tumeur s'étend nettement dans la veine cave au-dessus du diaphragme, ou envahit la paroi de la veine cave
T4	La tumeur s'étend au-delà du fascia de Gérota (y compris dans la glande surrénale contiguë homolatérale)
<b>Ganglions lymphatiques régionaux (N)</b>	
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
<b>Métastase à distance (M)</b>	
MX	Les métastases éventuelles à distance ne peuvent pas être évaluées
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance
<b>Regroupement des stades</b>	
Stade I	T1, N0, M0
Stade II	T2, N0, M0
Stade III	T1 ou T2, N1, M0
	T3, N0 ou N1, M0
Stade IV	T4, tout N, M0
	Tout T, tout N, M1

Source : AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York : Springer-Verlag; 2010.

d'une compréhension accrue de la biologie des CCR, constituent maintenant la thérapie de référence pour les patients avec métastases.

## Cancer de la vessie

### ● Définition

Diverses tumeurs proviennent de la muqueuse urothéliale de la vessie, du bassin, de l'uretère et de l'urètre, le carcinome à cellules transitionnelles étant le plus fréquent. La plupart

des tumeurs proviennent de la vessie, avec une minorité provenant des voies urinaires supérieures (bassin et uretères) et encore moins de l'urètre proximal. Bien que les cancers à cellules transitionnelles suivent un cours naturel variable, ils ont tous tendance à se développer en foyers multiples, à récidiver fréquemment et à s'aggraver rapidement. Parmi ces tumeurs, on distingue généralement trois stades : superficiel, invasif de la couche musculaire et métastatique, chacun différant par son comportement clinique, son pronostic et son traitement principal. Pour les tumeurs superficielles, l'objectif est de prévenir les récurrences et la progression vers

un stade plus avancé. En cas d'invasion musculaire, le défi médical est d'intégrer la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie afin d'optimiser les chances de guérison et de réduire la morbidité. En cas de maladie métastatique, pour la plupart des patients, la chimiothérapie sert à soulager les symptômes, mais chez certains patients, une chimiothérapie combinée peut obtenir une guérison à long terme. Au cours des 30 dernières années, grâce aux améliorations dans le diagnostic, la prise en charge et les thérapies, le taux de survie à 5 ans est passé de 73 % durant la période de 1974 à 1976 à 82 % pour les patients diagnostiqués entre 1998 et 2001.

### ● Épidémiologie

Plus de 68 000 nouveaux cas de cancer de la vessie ont été diagnostiqués en 2008, dont 14 000 patients devraient succomber à leur maladie. La proportion hommes/femmes est de 3 : 1 ; elle est similaire dans tous les groupes raciaux. Il s'agit du quatrième cancer le plus fréquent chez les hommes et du neuvième chez les femmes. L'incidence, pour les hommes et les femmes, est restée stable entre 1986 et 2001, après une hausse de 0,7 % par année de 1975 à 1986, alors que le taux de mortalité par cancer de la vessie continue de baisser. Le cancer de la vessie est deux fois plus fréquent chez les Blancs que chez les Afro-Américains ; il l'est moins chez les Asiatiques. L'âge médian lors du diagnostic est de 70 ans, la maladie étant rarement diagnostiquée avant l'âge de 40 ans.

Des agents cancérigènes ou leurs métabolites impliqués dans la carcinogénèse du cancer de la vessie sont soupçonnés d'être excrétés dans l'urine, où ils peuvent agir directement sur la muqueuse urothéliale. La période de latence s'étalant de la première exposition à l'apparition du cancer est de près de 20 ans, ce qui rend difficile l'identification définitive de l'agent cancérigène présumé. Le tabagisme est le facteur de risque principal de cancer de la vessie ; on estime qu'il contribue à 48 % des cancers chez les hommes et à 28 % chez les femmes. Une longue durée d'exposition constitue un risque plus élevé qu'une exposition intense (en cigarettes/jour) sur une courte période. Dans l'ensemble, fumer augmente le risque relatif de deux à quatre fois. Le tabagisme est associé à une atypie cellulaire de l'urothélium ; on ne la retrouve que chez 4 % des personnes qui n'ont jamais fumé, alors qu'elle est présente chez 50 % des fumeurs.

Des hydrocarbures aromatiques polycycliques, comme la 2-naphtylamine, le 4-aminobiphényle et la benzidine, ainsi que le benzène ou les gaz de combustion augmentent le risque de cancer de la vessie. Les professions considérées comme étant à risque sont : le travail de l'aluminium, le nettoyage à sec, la fabrication d'agents de conservation et des biphényles polychlorés ainsi que l'application de pesticides. Les arylamines, également impliquées dans la carcinogénèse, sont activées métaboliquement en composés électrophiles par *N*-hydroxylation dans le foie par le cytochrome P-450 IA2 et détoxifiées par *N*-acétylation ; des études suggèrent que les personnes ayant un phénotype d'oxydant rapide mais d'acétylateur lent sont le plus à risque. On soupçonne que les travailleurs des industries manufacturières de teintures, de caoutchouc et de cuir, où ils sont exposés aux arylamines, courent un risque plus élevé de cancer de la vessie. *Schistosoma haematobium* augmente la formation de

composés *N*-nitroso, qui sont cancérigènes et prédisposent aux carcinomes épidermoïdes et transitionnels de la vessie. Une prédisposition au carcinome épidermoïde (mais pas au cancer transitionnel) est observée également en cas d'infection urinaire chronique, par exemple chez les paraplégiques, mais aussi chez les patients souffrant de lithiase urinaire chronique ou qui sont porteurs de sonde à demeure (sonde de Foley). L'agent de chimiothérapie cyclophosphamide peut accroître de neuf fois le risque de cancer de la vessie, et les préparations contenant de la phénacétine ont été impliquées dans le développement des tumeurs du bassin et de l'uretère.

### ● Physiopathologie

Les tumeurs urothéliales peuvent se produire n'importe où le long du tractus urinaire, dont le bassin, l'uretère, la vessie et l'urètre. Plus de 90 % des tumeurs proviennent de la vessie, 8 % du bassin et les 2 % restants de l'uretère et de l'urètre. Les carcinomes transitionnels représentent 90 à 95 % des tumeurs urothéliales ; le reste est constitué par les tumeurs épidermoïdes (kératinisantes) (3 %), les adénocarcinomes (2 %) et les tumeurs à petites cellules (1 %). On observe fréquemment une histologie mixte ; le carcinome principalement transitionnel comporte des zones avec des éléments épidermoïdes, adénocarcinomeux ou neuroendocrines. Les tumeurs épidermoïdes sont plus fréquentes dans l'urètre distal, et les adénocarcinomes se développent dans le reste embryonnaire de l'ouraque sur le dôme de la vessie et dans les tissus péri-urétraux. Dans les zones endémiques d'infection par *S. haematobium* (comme l'Égypte), 40 % des tumeurs sont des carcinomes épidermoïdes. Les lymphomes, sarcomes et mélanomes de la vessie sont rares.

La plupart (70 à 80 %) des cancers de la vessie nouvellement détectés sont classés comme tumeurs superficielles et comprennent des tumeurs papillaires exophytiques confinées à la muqueuse (Ta), des tumeurs envahissant la lamina propria (T1) et les carcinomes in situ (CIS, aussi appelés Tis). Les tumeurs superficielles de la vessie sont généralement classées par l'Organisation mondiale de la Santé et l'International Society of Urologic Pathology (ISUP) en bas grade ou haut grade. Si le système de gradation n'est pas spécifié, un système numérique peut être utilisé : bien différencié (G1), modérément différencié (G2), peu différencié (G3) et indifférencié (G4). Le classement est plus important pour les tumeurs non invasives Ta parce que presque toutes les tumeurs infiltrantes T1 (ou plus) sont de haut grade. Un CIS (ou Tis) primitif sans une tumeur concomitante Ta ou T1 représente 1 à 2 % des nouveaux cas de cancer de la vessie. Plus fréquemment, un CIS est trouvé en présence de plusieurs tumeurs papillaires, immédiatement adjacentes à un autre lésion ou impliquant à distance la muqueuse vésicale. Le CIS est, par définition, une lésion de haut grade. Il est considéré comme un précurseur de tumeurs invasives ; en effet, 60 % des CIS non traités deviennent plus invasifs dans les 5 ans. Une tumeur T1 est agressive et invasive. Pratiquement toutes les tumeurs T1 sont de haut grade, et 50 % ont des CIS associés. Cinquante pour cent des patients ont une récurrence après 1 an, et 90 % dans les 5 ans. Au moment du diagnostic, une minorité de tumeurs primitives envahissent la musculature (T2), s'étendent à la graisse péri-

vésicale (T3) ou dans les organes immédiatement adjacents (T4) ; toutes les tumeurs primitives de stade T2 ou plus sont de haut grade.

L'évolution naturelle d'une tumeur urothéliale est de récidiver au même endroit ou dans un autre site du tractus urothélial en atteignant un stade semblable ou plus avancé. Plusieurs études appuient le concept, controversé, que ces récurrences ont une origine clonale. Les délétions touchant le chromosome 9 sont les changements chromosomiques les plus fréquemment observés dans les cancers de la vessie. Des délétions de 17p (le locus du gène *TP53*), de 18q (le locus du gène *DCC*) et le locus du gène *RB* sont fréquemment associées aux tumeurs invasives ; les délétions de 3p et 11p surviennent dans les tumeurs tant superficielles qu'invasives. On a tenté d'établir des relations entre la délétion de gènes spécifiques et le pronostic, en particulier pour les gènes *TP53* et *RB*, mais les contradictions entre résultats ne permettent pas leur utilisation en routine dans la prise en charge clinique. Le récepteur du facteur de croissance épidermique est fortement exprimé (environ 80 %) sur les tumeurs cancéreuses de la vessie, et le récepteur du facteur de croissance épidermique, *HER-2/neu* (*human epidermal growth factor receptor 2*, aussi appelé Neu) est moins fréquemment exprimé (environ 50 %). Des études suggèrent que l'augmentation de l'expression des récepteurs sur les cancers de la vessie est associée à un phénotype plus avancé et plus agressif de la maladie.

### ● Manifestations cliniques

L'hématurie est le premier symptôme dans 80 à 90 % des cas de cancer de la vessie, mais c'est parfois une infection des voies urinaires. Chez les personnes de plus de 40 ans avec hématurie, il faut rechercher un cancer urothélial par les divers moyens disponibles, à savoir la cytologie urinaire, la cystoscopie et l'imagerie de l'appareil urinaire par échographie ou TDM. Le dépistage de l'hématurie chez des sujets asymptomatiques augmente la probabilité de diagnostic précoce du cancer vésical mais n'améliore pas la survie ; c'est pourquoi son application systématique n'est pas recommandée. La pollakiurie et la nycturie peuvent être causées par un symptôme irritatif ou par réduction de la capacité de la vessie. Habituellement, lorsque la douleur est présente, elle est localisée dans le site de la tumeur. Des douleurs abdominales basses peuvent être dues à la présence d'une masse dans la vessie, alors qu'une tumeur envahissant la prostate ou le bassin provoque une gêne rectale et une douleur périméale. Lorsque des tumeurs du bassin, de l'uretère ou de la vessie obstruent l'orifice urétéral, une hydronéphrose avec une réduction de la fonction rénale et des douleurs dans le flanc peut se développer. Les patients atteints d'un cancer plus avancé peuvent se plaindre d'anorexie, de fatigue, de perte de poids, ou de douleur liée à une métastase osseuse. L'examen physique est souvent banal chez les patients porteurs d'une tumeur de la vessie, car chez la plupart des patients, la tumeur est confinée dans l'organe.

### ● Diagnostic

La cystoscopie constitue la démarche essentielle du diagnostic et de la stadification du cancer de la vessie. L'examen, qui se pratique sous anesthésie, détermine si une masse

palpable (mobile ou non) est présente. Une masse tumorale non mobile est révélatrice d'un envahissement de la paroi pelvienne, ce qui indique que la tumeur n'est probablement pas résecable. De l'urine est recueillie pour la recherche de cellules malignes. L'inspection par le cystoscope porte sur la taille des lésions, leur nombre, leur emplacement et leur mode de croissance, sous forme papillaire ou solide. Toutes les tumeurs visibles subissent une résection transurétrale en vue de la détermination du sous-type histologique et de la profondeur de l'invasion. Une évaluation adéquate, en particulier des grosses tumeurs, qui peuvent être invasives, requiert l'identification de tissu musculaire dans le prélèvement. Répéter la biopsie dans la zone de résection est parfois nécessaire afin de s'assurer de l'absence d'invasion musculaire. En effet, en cas d'invasion musculaire, il faut envisager l'ablation chirurgicale de la vessie plutôt qu'une simple résection endoscopique de la tumeur. Toutes les zones érythémateuses sont susceptibles d'être des CIS et doivent donc être biopsiées. Durant le retrait du cystoscope, l'urètre est inspecté, et en cas de suspicion, des prélèvements sont effectués. En cas de cytologie positive, mais sans tumeur vésicale apparente, les patients subissent un cathétérisme rétrograde des uretères jusqu'aux bassins à la recherche d'une tumeur des voies supérieures.

Le recours à l'imagerie de l'abdomen et du pelvis dépend des résultats de la cystoscopie et de l'histopathologie de la tumeur. Une urographie intraveineuse ou une TDM urographique permet l'examen des voies urinaires supérieures, et la TDM ou l'IRM peut montrer si une tumeur s'étend à la graisse périvésicale (T3), à la prostate ou au vagin (T4), et si les ganglions lymphatiques régionaux sont impliqués. En cas de grande tumeur invasive, la présence ou l'absence de métastases distales peut être documentée par l'examen physique, une TDM de l'abdomen et du pelvis, une radiographie du thorax et une scintigraphie osseuse.

Tous les cancers de la vessie ou de sites connexes sont stadifiés sur la base du système TNM préconisé par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (tableau 22-5). Le système TNM tient compte de la profondeur de l'invasion par la tumeur primitive, des métastases ganglionnaires dans le bassin (ou le rétropéritoine pour une tumeur des voies supérieures), du nombre et de la taille des ganglions régionaux concernés, d'autres sites ganglionnaires non régionaux et de tout autre site viscéral de la maladie.

## Traitement

### Maladie superficielle

Le traitement standard pour des tumeurs superficielles est une résection endoscopique complète. La plupart des patients développent de nouvelles tumeurs, dont 30 % progressent vers un stade supérieur, imposant une surveillance vigilante à 3 mois d'intervalle avec cystoscopie, cytologie urinaire, et lorsque cela est indiqué, répétition d'une résection transurétrale. Un traitement supplémentaire sous la forme d'une thérapie intravésicale adjuvante dépend du nombre de lésions, de leur taille, de la profondeur de l'invasion et du nombre de tumeurs antérieures chez cette personne. Une thérapie intravésicale adjuvante ou prophylactique est généralement instaurée quand

le patient a montré une tendance à développer de nouvelles lésions vésicales ou court un risque élevé de récurrence ou de progression de novo. Une thérapie intravésicale n'est pas justifiée pour une première tumeur Ta qui est de bas grade. Les tumeurs hautement récidivantes et progressives justifiant une thérapie intravésicale sont les lésions multifocales ou de grande taille, les tumeurs papillaires de haut grade, les tumeurs T1, les CIS ou une combinaison. Elle n'est jamais conseillée pour les tumeurs envahissant les muscles parce que les agents inoculés dans la vessie ne pénètrent pas au-delà de quelques couches cellulaires. Après la résection endoscopique, il faut attendre un temps suffisamment long pour que la muqueuse guérisse; on peut alors procéder à la thérapie intravésicale, qui commence le plus souvent par un agent immunologique, le bacille de Calmette et Guérin (BCG), administré chaque semaine pendant 6 semaines<sup>6</sup>. Lorsque le BCG est contre-indiqué, on recourt parfois à une chimiothérapie et à des cytokines. Trois et 6 mois après le traitement, on vérifie si la vessie est bien exempte de toute tumeur. Si la maladie persiste, le traitement par le BCG est répété, mais une cystectomie immédiate pourrait être justifiée. Un effet secondaire du BCG est une inflammation urothéliale responsable d'irritabilité ou de spasmes de la vessie, d'hématurie et de douleur à la miction. Une complication rare du BCG est le développement d'une infection tuberculeuse systémique nécessitant un traitement par agents antituberculeux systémiques. Le BCG est très efficace dans l'éradication des CIS, 70 % des patients restant sans maladie à 1 an et 40 % à 10 ans. Certaines tumeurs de l'uretère ou du bassinnet peuvent être traitées par une résection urétéroscopique; dans certains cas, par l'instillation de BCG dans le bassinnet ou par néphro-urétérectomie. Les tumeurs de l'urètre prostatique sont souvent traitées par cystoprostatectomie, en particulier si une résection complète ne peut être réalisée.

### Tumeurs envahissant la couche musculaire

Pour les patients atteints d'une tumeur infiltrant la musculature, la norme aux États-Unis est une cystectomie radicale et une lymphadénectomie pelvienne en raison de l'incidence élevée de cancer qui s'étend dans la graisse pérvésicale ou dans les ganglions lymphatiques régionaux. Une prostatectomie est également réalisée chez les hommes; chez les femmes, l'urètre, l'utérus, les trompes de Fallope, les ovaires et la paroi antérieure du vagin sont enlevés. Le flux urinaire peut être dirigé à travers un conduit de dérivation ou un réservoir continent. Avec un conduit de dérivation, l'urine est évacuée directement par les uretères à une boucle de l'intestin grêle anastomosée à la peau sans réservoir interne. L'urine est recueillie dans un appareil externe. Alternativement, un réservoir continent à basse pression peut être créé à partir d'un segment de l'intestin détubulé et attaché à la paroi abdominale par une stomie continente qui peut être sondée par le patient lui-même à intervalles réguliers. Des réservoirs à basse pression peuvent également être anastomosés à l'urètre, créant une néovessie orthotopique interne et permettant au patient d'uriner normalement par l'urètre. La lymphadénectomie pelvienne standard inclut les ganglions iliaques communs distaux, iliaques externes, obturateurs et hypogastriques; une amélioration de la survie et une diminution des récurrences locales dépendent du nombre de ganglions réséqués. Les complications de la cystectomie comprennent les infections urinaires récurrentes,

l'acidose hyperchlorémique, les calculs d'oxalate, l'incontinence et l'impuissance.

La chimiothérapie néoadjuvante avant cystectomie pour invasion musculaire par un cancer de la vessie allonge la survie<sup>7</sup>. Cet avantage n'est obtenu qu'avec les combinaisons à base de cisplatine, qui requièrent que le patient ait une fonction rénale normale et un bon état général. Certains médecins préfèrent une cystectomie immédiate suivie d'une chimiothérapie adjuvante, si l'évaluation pathologique démontre un risque élevé de récurrence, comme l'extension de la maladie à la graisse pérvésicale ou aux ganglions lymphatiques. Une cystectomie radicale est efficace en assurant un contrôle à long terme de la maladie chez 75 à 80 % des patients dont la tumeur est confinée à l'organe, chez environ 50 % des patients dont la tumeur s'étend dans les tissus pérvésicaux, et chez près d'un tiers des patients dont les ganglions régionaux sont envahis. Certains patients préfèrent que la vessie soit conservée, la tumeur étant traitée par radiothérapie plutôt que par cystectomie. Les meilleurs candidats pour ce type de soins sont les patients avec une tumeur solitaire à un stade précoce et sans signe d'hydronephrose. Ce traitement conservateur trimodal requiert d'abord la réussite d'une résection transurétrale presque complète de la tumeur, suivie alors de chimiothérapie et de radiothérapie concomitantes. L'irradiation externe comporte une séance quotidienne durant 5 jours par semaine, tout d'abord sur tout le bassin à une dose totale de 40 à 45 Gy, puis à une dose réduite de 20 à 25 Gy dirigée sur la tumeur vésicale. Les effets secondaires sont : inflammation cutanée, impuissance, fatigue et symptômes irritatifs de la vessie et des intestins; une rectite persistante est rare. Si ce traitement trimodal n'obtient pas une réponse complète, la cystectomie sera nécessaire, mais s'il réussit, le taux de survie sans maladie à 5 ans est de 50 %, la plupart des patients conservant une fonction vésicale normale.

### Maladie métastatique

Les patients avec des métastases sont traités principalement par chimiothérapie à base de cisplatine, qui est le traitement de référence. Les deux protocoles les plus couramment utilisés sont la gemcitabine plus cisplatine (GC) et la combinaison de quatre médicaments, méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine (MVAC); le traitement comporte six cures étalées sur 6 mois. Les effets secondaires les plus fréquents sont : anémie, thrombopénie, neutropénie fébrile, mucite et fatigue. Le schéma GC, dont la toxicité est moindre, est mieux toléré<sup>8</sup>. La survie médiane des patients traités par l'un de ces deux schémas est d'environ 14 mois, et le taux de survie à 5 ans est de 15 % ou moins. Les patients en bon état général et dont les métastases sont limitées aux ganglions lymphatiques (pas de métastases viscérales) ont la plus forte probabilité de réponse; 20 à 33 % bénéficient d'une survie à 5 ans sans maladie. Les patients atteints d'insuffisance rénale sont traités par le carboplatine, qui est moins toxique pour les reins que le cisplatine<sup>9</sup>. Le carboplatine est administré avec la gemcitabine ou le paclitaxel, les effets secondaires étant la myélosuppression et la fatigue.

### ● Pronostic

Le cancer de la vessie est une maladie courante, mais hétérogène, avec une mortalité qui régresse en raison de

Tableau 22-5 Définitions TNM des cancers de la vessie, de l'uretère et du bassin

<b>Tumeurs primitives de la vessie (T)</b>	
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Ta	Carcinome papillaire non invasif
Tis	Carcinome in situ (« tumeur plate »)
T1	La tumeur envahit le tissu conjonctif sous-épithélial
T2	La tumeur envahit la muscularis propria
pT2a	La tumeur envahit la muscularis propria superficielle (la moitié interne)
pT2b	La tumeur envahit la muscularis propria profonde (la moitié externe)
T3	La tumeur envahit le tissu périvésical
pT3a	Microscopiquement
pT3b	Macroscopiquement (masse extravésicale)
T4	La tumeur envahit l'une des structures suivantes : stroma prostatique, vésicules séminales, utérus, vagin, paroi pelvienne, paroi abdominale
T4a	La tumeur envahit le stroma prostatique, l'utérus, le vagin
T4b	La tumeur envahit la paroi pelvienne, la paroi abdominale
<b>Ganglions lymphatiques régionaux en cas de tumeur urothéliale de la vessie (N)</b>	
Les ganglions lymphatiques régionaux comprennent les régions primaires et secondaires de drainage. Tous les autres ganglions au-dessus de la bifurcation aortique sont considérés comme des ganglions lymphatiques distants	
NX	Les ganglions lymphatiques ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase dans les ganglions lymphatiques
N1	Une seule métastase dans un ganglion lymphatique régional dans le petit bassin (ganglion hypogastrique, obturateur, iliaque externe, ou présacré)
N2	Métastases multiples dans les ganglions lymphatiques régionaux dans le petit bassin (ganglion hypogastrique, obturateur, iliaque externe, ou présacré)
N3	Métastases dans les ganglions lymphatiques iliaques communs
<b>Tumeurs primitives de l'uretère et du bassin (T)</b>	
TX	La tumeur ne peut pas être évaluée
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Ta	Carcinome papillaire non invasif
Tis	Carcinome in situ
T1	La tumeur envahit le tissu conjonctif sous-épithélial
T2	La tumeur envahit la musculature
T3	(Pour le bassin seulement) La tumeur envahit, au-delà de la musculature, la graisse du sinus rénal et le parenchyme rénal
T3	(Pour l'uretère seulement) La tumeur envahit, au-delà de la musculature, la graisse péri-urétérale
T4	La tumeur envahit des organes adjacents ou, à travers le rein, la graisse périrénale
<b>Ganglions lymphatiques régionaux pour les tumeurs urothéliales (N)* de l'uretère et du bassin</b>	
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique régional, 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
N2	Métastase dans un seul ganglion lymphatique régional, supérieur à 2 cm mais inférieur à 5 cm dans sa plus grande dimension ; ou multiples ganglions lymphatiques, aucun supérieur à 5 cm dans sa plus grande dimension
N3	Métastase dans un ganglion lymphatique de plus de 5 cm dans sa plus grande dimension
* Note : La latéralité n'affecte pas la classification N.	

(Suite)

Tableau 22-5 Suite

Métastase à distance pour toutes les tumeurs urothéliales (M)	
MX	Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance
Regroupement des stades AJCC pour le cancer de la vessie	
0a	Ta, N0, M0
0is	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2a, N0, M0
	T2b, N0, M0
III	T3a, N0, M0
	T3b, N0, M0
	T4a, N0, M0
IV	T4b, N0, M0
	Tout T, N1-3, M0
	Tout T, tout N, M1
Regroupement des stades AJCC pour le cancer du bassinet et de l'uretère	
0a	Ta, N0, M0
0is	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0
IV	T4, N0, M0
	Tout T, N1, M0
	Tout T, N2, M0
	Tout T, N3, M0
	Tout T, tout N, M1

Source : AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York : Springer-Verlag; 2010.

l'amélioration de la thérapie. Des lésions superficielles Ta G1, facilement traitées par résection endoscopique seule, ne progressent presque jamais. À l'autre extrémité du spectre de la maladie superficielle, un CIS transitionnel agressif requiert, en plus d'une résection endoscopique, une immunothérapie intravésicale par le BCG. Ce traitement peut réduire considérablement les récurrences et la progression, avec un taux de survie à 5 ans sans maladie de 60 %. Une tumeur envahissant la musculature est le plus souvent traitée par chimiothérapie systémique dirigée contre les micrométastases, suivie d'une cystectomie et d'une lymphadénectomie pelvienne; avec ce traitement multimodal des tumeurs T2, le taux de guérison peut atteindre 80 %. La radiothérapie externe permet la conservation de la vessie et peut procurer une meilleure qualité de vie. Le cancer métastatique de la vessie est une tumeur maligne de croissance rapide et souvent mortelle; malgré une chimiothérapie agressive, seule une faible proportion (environ 15 %) des patients sont indemnes à 5 ans.

## Cancers du bassinet et des uretères

Environ 10 % des carcinomes transitionnels se développent dans les uretères et les bassinets, soit de novo, soit comme récurrences d'une tumeur antérieure. Le risque de développer une tumeur des voies supérieures chez les patients atteints de CIS multifocal de la vessie approche 25 % en 10 ans. Ces tumeurs sont morphologiquement semblables aux tumeurs de la vessie et se comportent de la même manière. L'hématurie est le symptôme le plus courant, bien que les tumeurs de grande taille ou obstructives puissent se manifester par une douleur dans le flanc. Une urographie intraveineuse, une TDM ou une IRM sert à la stadification de la tumeur primitive et à la détection de métastases régionales. Les tumeurs de bas grade peuvent être traitées par voie endoscopique, mais celles de haut grade le sont le plus souvent par néphro-urétérectomie. Contrairement à la cystectomie, une lymphadénectomie régionale n'est pas systématique. Dans les tumeurs du bassinet, l'uretère est enlevé

avec le rein en raison du risque élevé de tumeurs multifocales le long de tout le tractus supérieur et de l'impossibilité d'inspecter minutieusement le moignon urétéral. La chimiothérapie systémique est appliquée pour les tumeurs primitives non résecables, en cas d'adénopathies régionales ou de tumeurs récidivantes. Les carcinomes transitionnels des voies supérieures sont stadifiés selon le système TNM (voir [tableau 22-5](#)). Le traitement d'une tumeur avancée et non résecable est la chimiothérapie, ces cancers urothéliaux ayant la même sensibilité que ceux de la vessie, avec des taux de réponse et des taux de survie à 5 ans similaires. Pour les patients dont la fonction rénale est normale, la chimiothérapie est à base de cisplatine ; celle-ci sera remplacée par la carboplatine en cas d'insuffisance rénale due à une obstruction, une néphro-urétérectomie antérieure ou une comorbidité.

## Références

1. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001 ; **345** : 1655–9.
2. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; **356** : 115–24.
3. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski, for the AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma : a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007 ; **370** : 2103–11.
4. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; **356** : 2271–81.
5. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al, for the RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008 ; **372** : 449–56.
6. Shelley MD, Mason MD, Kynaston H. Intravesical therapy for superficial bladder cancer : a systematic review of randomised trials and meta-analyses. *Cancer Treat Rev* 2010 ; **36** : 195–205.
7. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003 ; **349** : 859–66.
8. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer : results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000 ; **18** : 3068–77.
9. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer «unfit» for cisplatin-based chemotherapy : phase II—results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009 ; **27** : 5634–9.

## Lectures suggérées

- Chou R, Dana T. Screening adults for bladder cancer : a review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2010 ; **153** : 461–8. *Selon ces directives, le dépistage n'est pas recommandé.*
- Morgan TM, Keegan KA, Clark PE. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2011 ; **23** : 275–82. *Revue exhaustive de l'épidémiologie, du diagnostic et du traitement.*
- Rouprêt M, Zigeuner R, Palou J, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas : 2011 update. *Eur Urol* 2011 ; **59** : 584–94. *Directives de consensus.*
- Singer EA, Gupta GN, Srinivasan R. Update on targeted therapies for clear cell renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2011 ; **23** : 283–9. *Revue traitant notamment de la rapamycine et des nouvelles biothérapies.*

# Cancer du sein et maladies mammaires bénignes

**Nancy Davidson**

(Chapitre 204, extrait de l'ouvrage *Goldman's Cecil Medicine*, 24<sup>th</sup> edition)

Le cancer du sein invasif, le cancer non cutané le plus fréquent chez la femme aux États-Unis, a été diagnostiqué chez environ 180 000 femmes en 2010 et a entraîné environ 40 000 décès. L'incidence et la mortalité par cancer du sein semblent baisser aux États-Unis et dans certaines parties de l'Europe occidentale. Cela pourrait être lié à la détection précoce permise par la mammographie de dépistage, à la généralisation de la thérapie adjuvante systémique ainsi qu'à une diminution de l'hormonothérapie substitutive.

## Cancer du sein

### ● Épidémiologie et physiopathologie

De multiples facteurs de risque ont été identifiés (tableau 23-1). Le principal est le sexe. Le cancer du sein touche essentiellement les femmes; chez les hommes, l'incidence est d'environ 1 % de celle enregistrée chez les femmes. Un deuxième facteur de risque essentiel est l'âge. Environ 75 % des cas de cancer du sein aux États-Unis sont diagnostiqués chez des femmes de plus de 50 ans.

Des antécédents familiaux de cancer du sein, qui constituent un troisième facteur de risque important, se retrouvent chez environ 20 % des patientes touchées; le risque est particulièrement grand lorsque le cancer est survenu chez un parent au premier degré de moins de 50 ans. On estime à 5 à 8 % les cas de cancer du sein qui se développent dans des familles à haut risque. Plusieurs syndromes familiaux de cancer du sein associés à des anomalies moléculaires ont été identifiés. Le principal d'entre eux est le syndrome du cancer du sein et de l'ovaire, qui est lié à des mutations germinales des gènes de susceptibilité au cancer du sein, les gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Ces mutations sont héritées sur un mode autosomique dominant et peuvent donc être transmises par la lignée maternelle ou paternelle. Des études approfondies suggèrent qu'une mutation germinale de l'un de ces gènes fait courir un risque à vie de 50 à 85 %. Actuellement, la recherche de mutations dans *BRCA1* et *BRCA2* est considérée

comme une option normale pour les femmes chez qui l'on suspecte une prédisposition héréditaire au cancer du sein, sur la base notamment d'une descendance juive ashkénaze ou de l'appartenance à une famille dont plusieurs membres ont eu un cancer du sein bilatéral ou un cancer précoce du sein ou de l'ovaire. Avant de tels tests génétiques, il importe d'expliquer la portée exacte de leurs résultats, en particulier de leurs limites, qu'ils soient positifs ou négatifs.

D'autres syndromes héréditaires de cancer (chapitre 3) comprennent le syndrome de Li-Fraumeni, qui est lié à des mutations germinales dans le gène suppresseur de tumeur *p53*, et le syndrome de Cowden, qui est associé à des mutations dans le gène *PTEN*. Enfin, en plus de ces syndromes de susceptibilité pangénomiques ont identifié un certain nombre de liaisons génétiques de faible pénétrance, notamment les polymorphismes de nucléotides individuels dans divers gènes. Il reste à établir s'il faut intégrer ces traits de faible pénétrance dans la pratique clinique et comment le faire.

Les facteurs de risque liés à la reproduction incluent la précocité des premières règles, une ménopause tardive, la nulliparité et une première grossesse tardive. Dans l'ensemble, ces facteurs se caractérisent par une exposition prolongée des seins aux estrogènes. L'association de plus en plus évidente entre obésité postménopausique et cancer du sein reflète probablement aussi l'effet des estrogènes. Certaines pathologies mammaires, comme l'hyperplasie atypique et le carcinome lobulaire in situ, augmentent les risques. Il se pourrait également que l'augmentation de la densité mammaire détectée par la mammographie soit un facteur de risque. Enfin, des facteurs environnementaux potentiels ont suscité beaucoup d'intérêt, notamment les rayonnements ionisants au cours de l'adolescence, l'hormonothérapie substitutive prolongée, l'utilisation continue de contraceptifs oraux et la consommation d'alcool. De vastes études n'ont pas démontré de manière convaincante une association à l'exposition aux pesticides estrogéniques ou à un régime alimentaire riche en matières grasses.

Tableau 23-1 Facteurs de risque de cancer du sein

Facteur de risque	Risque relatif
Toute maladie bénigne du sein	1,5
Traitement hormonal substitutif après la ménopause (estrogène avec ou sans progestatif)	1,5
Premières règles à < 12 ans	1,1–1,9
Consommation modérée d'alcool (deux à trois verres/jour)	1,1–1,9
Ménopause à > 55 ans	1,1–1,9
Augmentation de la densité osseuse	1,1–1,9
Sédentarité et manque d'exercice	1,1–1,9
Maladie du sein proliférative sans atypie	2
Âge à la première naissance > 30 ans ou nullipare	2–4
Parente au premier degré atteinte de cancer du sein	2–4
Obésité postménopausique	2–4
Classe socioéconomique plus élevée	2–4
Antécédents personnels de cancer de l'endomètre ou de l'ovaire	2–4
Irradiation thoracique importante	2–4
Densité du sein augmentée à la mammographie	2–4
Âge avancé	>4
Antécédent personnel de cancer du sein (in situ ou invasif)	>4
Maladie du sein proliférative avec atypie	>4
Deux parentes au premier degré atteintes de cancer du sein	5
Hyperplasie atypique et parente au premier degré atteinte de cancer du sein	10

### ● Manifestations cliniques

Le cancer du sein se manifeste souvent comme une anomalie mammographique, mais aussi comme une masse ou un épaississement asymétrique, un écoulement du mamelon ou des altérations de la peau ou du mamelon. Deux présentations cliniques inhabituelles sont la maladie de Paget du mamelon et le cancer mammaire inflammatoire. La maladie de Paget est une forme d'adénocarcinome touchant la peau et les conduits lactifères; elle se manifeste par une excoriation du mamelon. Le cancer inflammatoire se reconnaît à la rougeur, la chaleur et l'œdème, qui reflètent souvent une infiltration cellulaire tumorale des vaisseaux lymphatiques dermiques du sein; il ne doit pas être confondu avec une simple mastite.

Un écoulement du mamelon peut être dû à une tumeur maligne du sein. S'il est d'aspect laiteux, il est rarement associé à un diagnostic de malignité, mais s'il est clair ou contient du sang, un examen des seins avec mammographie s'impose, à laquelle il faudra souvent ajouter une biopsie-exérèse de toute zone suspecte. Une ductographie, et parfois une ductoscopie, peut être utilisée pour identifier la lésion responsable. Un écoulement de sang est souvent causé par un papillome intracanalalaire.

Les douleurs mammaires sont fréquentes, surtout comme symptôme prémenstruel avant la ménopause. Mais elles peuvent également être provoquées par une tumeur maligne sous-jacente. Les patientes souffrant de douleurs localisées non cycliques devraient subir un examen des seins et une mam-

mographie bilatérale. Si les résultats sont normaux, une échographie ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) pourront exclure la faible probabilité de tumeur maligne.

### ● Diagnostic

La démarche diagnostique est généralement déclenchée par la mise en évidence d'une image suspecte à une mammographie de dépistage ou par la palpation d'une anomalie dans le sein par la patiente elle-même ou un professionnel de santé. Que les lésions soient cliniquement occultes ou apparentes, l'histopathologie est obligatoire pour confirmation du diagnostic. Aujourd'hui, la cytoponction (aspiration à l'aiguille fine) et la biopsie au trocart ont remplacé les prélèvements par incision ou excision comme mesures diagnostiques habituelles. Lorsque les lésions suspectes sont palpables, la cytoponction et la biopsie au trocart peuvent être effectuées au cabinet médical, mais si la lésion est non palpable, la biopsie doit être guidée par mammographie, échographie ou IRM. Une revue systématique publiée récemment a montré que les biopsies stéréotaxiques ou échoguidées sont presque aussi précises que la biopsie à ciel ouvert et, surtout, entraînent moins de complications. Ces technologies permettent un diagnostic précis qui peut être suivi d'un plan de traitement définitif. Il est évident, cependant, que l'évaluation doit être approfondie si les résultats de la cytoponction ou de la biopsie sont douteux. Enfin, l'imagerie de l'autre sein est toujours recommandée afin qu'une lésion non suspectée puisse être détectée et analysée.

**Stadification et marqueurs prédictifs et pronostiques**

À l'origine, la stadification était fondée sur l'évaluation clinique de la taille de la tumeur, de la présence d'adénopathies et des signes de maladie métastatique, mais c'est l'histopathologie qui fournit les informations les plus précises sur la gravité de la tumeur et le pronostic. Le système de stadification du cancer du sein a été révisé en 2002 (tableaux 23-2 et 23-3).

La plupart des patientes atteintes de cancer du sein se présentent au stade I ou II de la maladie en l'absence de symptômes. Chez elles, les analyses de laboratoire peuvent être limitées à une numération globulaire, à la biochimie habituelle, et l'on peut se limiter à une simple radiographie thoracique, sans évaluation radiologique plus poussée. En revanche, les patientes avec des signes cliniques

**Tableau 23-2 Stadification du cancer du sein : le système TNM**

Taille de la tumeur : T (le plus grand diamètre)	
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ
Tis (CCIS)	Carcinome canalaire in situ
Tis (CLIS)	Carcinome lobulaire in situ
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon <i>non</i> associée à un carcinome invasif et/ou carcinome in situ (CCIS et/ou CLIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes dans le parenchyme mammaire associé à la maladie de Paget sont catégorisés sur la base de la taille et des caractéristiques de la maladie parenchymateuse, la présence de la maladie de Paget devant encore être mentionnée
T1	Tumeur ≤ 20 mm dans sa plus grande dimension
T1mi	Tumeur ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
T1a	Tumeur > 1 mm mais ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur > 5 mm mais ≤ 10 mm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur > 10 mm mais ≤ 20 mm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 20 mm mais non ≤ 50 mm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 50 mm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau (comprend le carcinome inflammatoire)
Implications ganglionnaires : N (statut ganglionnaire)	
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués (parce qu'éliminés ou non éliminés)
N0	À l'histologie, pas de métastase dans les ganglions régionaux
N1	Métastases dans des ganglions axillaires de niveaux I, II, homolatéraux et mobilisables
N2	Métastases dans des ganglions axillaires de niveaux I, II, homolatéraux qui sont non mobilisables et agrégés; ou ganglions mammaires internes homolatéraux détectés cliniquement* en l'absence de métastases cliniquement évidentes dans les ganglions axillaires.
N3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau axillaire III) avec ou sans implication ganglionnaire axillaire de niveaux I, II; ou dans des ganglions mammaires internes homolatéraux détectés* cliniquement avec des métastases ganglionnaires axillaires cliniquement évidentes de niveaux I et II, ou des métastases dans des ganglions lymphatiques supraclaviculaires homolatéraux avec ou sans envahissement ganglionnaire mammaire interne ou axillaire
N3a	Métastases dans des ganglions sous-claviculaires homolatéraux
N3b	Métastases dans des ganglions mammaires internes homolatéraux et dans des ganglions axillaires
N3c	Métastases dans les ganglions supraclaviculaires homolatéraux
Métastases : M	
M0	Pas de signe clinique ou radiographique de métastases à distance
cM0(i+)	Pas de signe clinique ou radiologique de métastases à distance, mais des cellules tumorales sont détectées par des marqueurs moléculaires ou en microscopie dans le sang, la moelle osseuse ou d'autres tissus ganglionnaires non régionaux qui ne mesurent pas plus de 0,2 mm chez une patiente sans symptômes ou signes de métastases
M1	Métastases à distance décelables par des moyens cliniques et radiographiques classiques et/ou prouvées histologiquement, et de taille supérieure à 0,2 mm
* Par <i>détection clinique</i> , on entend une détection, par imagerie (hors lymphoscintigraphie) ou par examen clinique, de signes très suspects de malignité ou de macrométastase (présence d'amas de cellules néoplasiques de plus de 2 mm [NdT]) présumée sur la base de cytoponction avec examen cytologique.	
Source : AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York : Springer-Verlag; 2010.	

Tableau 23-3 Stade TNM et survie

Stade	Catégorie TNM*	Sans récurrence à 10 ans (sans thérapie adjuvante systémique)
0	TisN0M0	98 %
I	T1N0M0	80 % (toutes les patientes au stade I)
	T < 1 cm	90 %
	T > 1–2 cm	80–90 %
IIA	T0N1M0; T2N0M0	60–80 %
IIA	T1N1M0	50–60 %
IIB	T2 N1M0	5–10 %, plus mauvais que IIA et fondé sur le statut ganglionnaire
IIB	T3N0M0	30–50 %
IIIA	T0 ou T1 ou T2N2M0; ou T3N1 ou N2M0	10–40 %
IIIB	T4N0 ou N1 ou N2M0	5–30 %
IIIC	Tout T, N3M0	15–20 %
IV	Tout T, tout NM1	< 5 %

\* Voir [tableau 23-2](#) pour les définitions TNM.

de phase III ou IV devraient subir une évaluation plus extensive, tomodensitométrie (TDM) et scintigraphie, à la recherche de métastases dans les sites habituels, les poumons, le foie, les os.

Les deux facteurs les plus déterminants du pronostic du cancer du sein au stade précoce sont le statut pathologique ganglionnaire et la taille de la tumeur. Les autres facteurs qui contribuent au pronostic sont : le récepteur  $\alpha$  des estrogènes (RE), le récepteur de la progestérone (RP) et la protéine HER2, qui sert de récepteur membranaire du facteur de croissance épidermique; ils sont classiquement dosés par immunohistochimie, bien que l'hybridation in situ en fluorescence (*fluorescence in situ hybridization* [FISH]) pour rechercher l'amplification du gène *HER2* soit également utilisée. Le pronostic est considéré comme défavorable en cas

de charge ganglionnaire importante, de mauvais grade histologique, de tumeur volumineuse, d'absence d'expression de RE et de PR et de surexpression de HER2.

Récemment, l'accent a été mis sur les marqueurs prédictifs RE, RP et HER2 comme guides dans le choix du traitement. Ceux-ci devraient être systématiquement évalués dans chaque cancer invasif. La plupart des tumeurs qui expriment RE ou RP, ou les deux, sont sensibles à l'hormonothérapie, tandis que celles qui en sont dépourvues répondent rarement à une telle thérapie. La surexpression de la protéine HER2 observée par immunohistochimie ou par FISH annonce une réponse favorable à l'anticorps monoclonal anti-HER2 qu'est le trastuzumab, ou au lapatinib, une petite molécule qui inhibe l'activité de tyrosine kinase du récepteur HER2. On manque encore de données concernant les relations entre l'efficacité de la chimiothérapie et l'expression des trois marqueurs, RE, RP ou HER2.

Des techniques moléculaires modernes ont permis une classification moléculaire des cancers du sein. Le profil des transcrits suggère que ces tumeurs peuvent être réparties en au moins cinq sous-types moléculaires : semble au tissu mammaire normal, luminal A et B, HER2 et basal. Le sous-type luminal A et le luminal B expriment fréquemment le RE, mais le luminal A aurait un meilleur pronostic et répondrait mieux à l'hormonothérapie que le luminal B. Le sous-type basal est dominé par les tumeurs qui n'expriment pas RE, RP ni HER2; celles-ci sont dites triplement négatives et n'offrent pas de cible moléculaire facilement identifiable. Des tests multigéniques qui évaluent ces profils d'expression génique sont encore à l'étude, mais plusieurs sont déjà disponibles en pratique clinique. Un de ces tests, Oncotype Dx<sup>®</sup>, peut contribuer à l'identification, à un stade précoce, d'un cancer du sein positif pour un récepteur de stéroïde et qui pourrait être mieux neutralisé par l'ajout de la chimiothérapie au tamoxifène. Un autre test, Mammaprint<sup>®</sup>, peut être utile pour l'identification des jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein au pronostic défavorable. Un certain nombre d'autres tests sont en cours de développement; quant aux Oncotype Dx<sup>®</sup> et au Mammaprint<sup>®</sup>, ils font l'objet de vastes essais randomisés pour que les conditions de leur utilisation soient affinées et deviennent optimales.

## Traitement

### Traitement local du cancer du sein au stade précoce

#### Carcinome in situ

La sensibilisation du public au cancer du sein et le dépistage plus répandu par mammographie ont permis des diagnostics plus précoces : les carcinomes in situ représentent aujourd'hui 20 à 25 % des nouveaux cas ([tableau 23-4](#)). La plupart de ceux-ci sont des carcinomes canaux in situ (CCIS). Environ 30 % de ceux-ci laissés sans traitement deviendraient invasifs dans le même sein. Le risque de métastase d'un CCIS est extrêmement faible. En conséquence, le choix de traitement sont centrés sur le sein concerné, l'exploration des ganglions axillaires n'étant pas systématique. La mastectomie totale, la thérapie traditionnelle, aboutit, avec une forte probabilité, à la guérison, mais pour de nombreuses femmes atteintes d'un CCIS, des études suggèrent que le sein peut être conservé. Ce procédé ne pourra être choisi que s'il ne déforme pas de manière excessive le

sein, si la tumeur n'est pas trop étendue et si la patiente le souhaite. Plusieurs études ont suggéré que la taille et l'étendue des marges chirurgicales de la lésion étaient d'importants déterminants du résultat local. Il est essentiel que l'excision soit suffisamment large pour que les marges soient libres de tissu cancéreux. Il est crucial de confirmer que le CCIS a été excisé convenablement par un examen mammographique attentif de la tumeur réséquée et une mammographie du sein après exérèse. Un large essai randomisé a montré que l'association de la radiothérapie à la tumorectomie diminuait, mieux que la tumorectomie seule, la probabilité de récurrence in situ ou invasive. D'autres séries de données suggèrent qu'une exérèse locale seule peut être proposée lorsque l'histologie est favorable et lorsque les patientes sont prêtes à se soumettre à une surveillance étroite. En outre, l'utilisation du tamoxifène pendant 5 ans peut réduire d'environ 50 % la probabilité de récurrence homolatérale et le développement d'un cancer dans l'autre sein.

Tableau 23-4 Carcinome in situ : canalaire versus lobulaire

Caractéristique	Carcinome lobulaire in situ	Carcinome canalaire in situ
Âge	Plus jeune	Plus âgé
Masse palpable	Non	Rare
Mammographie	Non détecté à la mammographie	Microcalcifications, masse
Immunophénotype	E-cadhérine négative	E-cadhérine positive
Manifestation habituelle	Découverte fortuite à la biopsie du sein	Microcalcifications à la mammographie ou masse
Implication bilatérale	Fréquente	Douteuse
Risque et site d'un cancer mammaire subséquent	25 % de risque de cancer invasif dans l'un ou l'autre sein durant le reste de la vie	Au site de la tumeur initiale; 0,5 % risque/an de cancer invasif dans l'autre sein
Prévention	Envisager le tamoxifène ou le raloxifène	Envisager le tamoxifène ou le raloxifène si le récepteur d'estrogène est exprimé
Traitement	Mammographie et examen des seins annuels	Tumorectomie ± radiation; mastectomie en cas de tumeur volumineuse ou multifocale

La controverse continue quant à savoir si le carcinome lobulaire in situ (CLIS) est vraiment une lésion maligne. Habituellement, il est découvert fortuitement lors d'une biopsie prélevée pour d'autres indications. Le risque de développement en cancer invasif dans l'un ou l'autre sein semble être de 25 %. En général, en cas de CLIS, l'expectative avec examen régulier des seins et mammographie est de mise. Si d'autres facteurs de risque menacent ou si les patientes souffrent d'anxiété extrême, c'est alors qu'une mastectomie totale bilatérale pourrait être envisagée. Enfin, plusieurs vastes études de chimioprévention indiquent que, chez ces patientes, le tamoxifène ou le raloxifène réduisent les risques.

#### Cancer du sein invasif

**Chirurgie.** Depuis de nombreuses années, la mastectomie radicale (ablation du sein, des ganglions axillaires et des pectoraux) était considérée comme le traitement par excellence du cancer du sein, mais aujourd'hui, elle est rarement pratiquée. Plusieurs essais randomisés ont montré de façon consistante que, pour les cancers du sein au stade I ou II, la survie après tumorectomie avec conservation du sein (TCS) et radiothérapie était la même qu'après mastectomie radicale modifiée (ablation du sein et des ganglions lymphatiques). Les contre-indications médicales à la TCS sont : la présence de plusieurs tumeurs, une radiothérapie précédente, une grossesse en cours qui exclut le recours à la radiothérapie en temps opportun, la probabilité d'un résultat esthétique médiocre et un refus de la patiente. Le nombre de patientes qui ont subi une TCS a considérablement augmenté, mais à l'intérieur des États-Unis, de grandes différences géographiques subsistent. Les patientes qui subissent une mastectomie devraient être informées sur les possibilités de reconstruction à partir de tissus autologues ou d'implants; celle-ci peut avoir lieu au moment de la résection ou à tout moment par la suite.

Puisque le risque de propagation micrométastatique à distance est fortement corrélé avec le nombre de ganglions axillaires impliqués, un curage axillaire a été traditionnellement pratiqué; cela fournissait des informations pronostiques. Une tendance vers la restriction de la chirurgie axillaire afin de minimiser l'incidence de lymphœdème postopératoire (voir plus loin) a conduit à la mise au point de techniques dites de « ganglion sentinelle ». Après injection d'une substance radioactive ou d'un colorant bleu, ou

les deux, dans la zone qui entoure la tumeur primitive, le traceur est entraîné rapidement dans le ganglion lymphatique axillaire dominant, le ganglion sentinelle, qui peut ainsi être localisé et retiré par le chirurgien. Si le ganglion sentinelle est normal, les autres ganglions sont susceptibles de l'être également, et aucun curage axillaire n'est nécessaire. Actuellement, celui-ci n'est conseillé qu'aux patientes ayant des ganglions axillaires palpables ou un ganglion sentinelle histologiquement impliqué. Pour les patientes porteuses d'une petite tumeur, sans extension dans les ganglions axillaires, de vastes études randomisées ont montré que la technique du ganglion sentinelle donne des résultats semblables à ceux du curage axillaire classique.

**Radiothérapie adjuvante.** La radiothérapie s'est avérée essentielle en cas de TCS, car après tumorectomie seule, le taux de récurrence de cancer du sein atteint 40 %, alors qu'il est inférieur à 10 % après radiothérapie du sein entier<sup>1</sup>. Des études en cours tentent d'identifier les patientes dont la tumeur paraît d'un pronostic si favorable que la radiothérapie pourrait être évitée. Un vaste essai suggère qu'elle s'avère peu utile chez les femmes âgées de plus de 70 ans avec de petites tumeurs exprimant le RE et traitées par le tamoxifène. La recherche actuelle se concentre également sur une radiothérapie plus ciblée; un plus petit champ serait irradié efficacement et en toute sécurité (radiothérapie partielle du sein) ou durant une plus courte période.

Le rôle de la radiothérapie après mastectomie continue d'être un sujet de débat. Sur la base des résultats de différents essais randomisés ainsi que d'une méta-analyse qui suggèrent un allongement de la survie, les radio-oncologues sont nombreux à recommander une irradiation après mastectomie pour les patientes ayant plus de trois ganglions envahis et discutent de son bien-fondé pour celles dont un à trois ganglions sont impliqués.

#### Traitement systémique adjuvant du cancer du sein au stade précoce

Le traitement systémique adjuvant après résection locale d'un cancer du sein à un stade précoce consiste en chimiothérapie, hormonothérapie, biothérapie ou une combinaison de celles-ci. Le but est de supprimer ou d'éradiquer les micrométastases cliniquement occultes. Puisque les tests actuels de dépistage

ne permettent pas l'identification certaine des patientes avec micrométastases, les recommandations d'un traitement systémique adjuvant sont fondées sur l'état hormonal (ménopause ou non), l'infiltration ganglionnaire, la taille de la tumeur, et l'expression des RE, RP et des protéines HER2 par les cellules tumorales. Des résultats de plus de 50 ans d'essais cliniques ont fourni les algorithmes thérapeutiques utilisés actuellement<sup>2</sup>; les résultats de ces essais ont été compilés à partir de résumés d'analyses séquentielles qui ont évalué l'expérience à l'échelle mondiale de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie. Ces études ont montré que la thérapie adjuvante réduisait de manière proportionnelle, chez toutes les patientes, le risque de récurrence, quelle qu'ait été son importance au départ; ce sont donc les

personnes qui ont le plus grand risque de récurrence qui bénéficient le plus, de manière absolue, du traitement systémique adjuvant. Pour prendre une décision quant au traitement adjuvant, le clinicien et la patiente peuvent s'inspirer des recommandations fondées sur des données probantes et le consensus d'experts comme les directives du National Comprehensive Care Network (NCCN) et des St. Gallen conférences; les algorithmes accessibles sur la toile comme Adjuvant Online (tableau 23-5) peuvent également s'avérer utiles.

#### Hormonothérapie adjuvante

Le tamoxifène (20 mg/jour pendant 5 ans) a été le traitement hormonal le plus largement utilisé. Il améliore les résultats chez

**Tableau 23-5 Directives pour le traitement adjuvant d'un cancer du sein à un stade précoce invasif\***

Groupe de patientes*	Traitement
<b>Histologie favorable (tubulaire ou colloïde)</b>	
<b>Cancer du sein exprimant le RE et/ou le RP</b>	
< 1 cm	Pas de thérapie adjuvante
1–2,9 cm	Envisager une thérapie adjuvante hormonale <sup>†</sup>
≥ 3 cm ou atteinte ganglionnaire	Thérapie adjuvante hormonale ± chimiothérapie adjuvante <sup>†</sup>
<b>Cancer du sein n'exprimant pas le RE et/ou le RP</b>	
< 1 cm	Pas de thérapie adjuvante
1–2,9 cm	Envisager une chimiothérapie adjuvante
≥ 3 cm ou atteinte ganglionnaire	Chimiothérapie adjuvante
<b>Cancer du sein exprimant un récepteur hormonal (RE et/ou RP)</b>	
<b>Ganglions négatifs</b>	
≤ 0,5 cm	Pas de thérapie adjuvante
0,6–1,0 cm bien différencié et pas de caractéristiques défavorables <sup>‡</sup>	Envisager une thérapie adjuvante hormonale
0,6–1,0 cm modérément ou peu différencié ou caractéristiques défavorables	Thérapie adjuvante hormonale ± chimiothérapie adjuvante
> 1 cm	Thérapie adjuvante hormonale ± chimiothérapie adjuvante
<b>Ganglions positifs</b>	
	Thérapie adjuvante hormonale + chimiothérapie adjuvante
<b>Cancer du sein n'exprimant pas de récepteur hormonal (RE et/ou RP)</b>	
≤ 0,5 cm	Pas de thérapie adjuvante
0,6–1,0 cm	Envisager une chimiothérapie
> 1 cm ou ganglions positifs	Chimiothérapie adjuvante
<b>Cancer du sein exprimant HER2</b>	
	Le trastuzumab devrait être ajouté au traitement cité plus haut pour toutes les patientes avec ganglions positifs; le trastuzumab n'est pas recommandé pour des tumeurs ≤ 1 cm pour la plupart des patientes sans ganglions positifs; pour des tumeurs > 1 cm, le trastuzumab devrait être envisagé pour la plupart des patientes

\* Données insuffisantes pour qu'une chimiothérapie puisse être recommandée chez des patientes de 70 ans et plus. Le traitement devrait être individualisé pour ces patientes sur la base de l'espérance de vie et des comorbidités.

<sup>†</sup> En cas de tumeur exprimant le RE ou le RP, ajouter ou non la chimiothérapie à la thérapie hormonale peut être décidé par une évaluation précise du bénéfice pour chaque patiente sur la base d'un modèle accessible sur internet : [www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com) ou Oncotype Dx assay.

<sup>‡</sup> Les caractéristiques défavorables sont une tumeur de haut grade, une invasion des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, et une forte prolifération tumorale (phase S élevée en cytométrie de flux ou valeur de Ki-67 élevée en immunohistochimie) ou une tumeur exprimant HER2.

RE = récepteur d'estrogène; RP = récepteur de progestérone.

Adapté des National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Disponible à l'adresse [www.nccn.org](http://www.nccn.org).

les femmes de tout âge atteintes d'un cancer du sein exprimant le RE ou les RP. Ses effets secondaires sont un risque accru d'accidents thrombo-emboliques et le cancer de l'utérus, en particulier chez les femmes ménopausées, en raison de ses propriétés agonistes des estrogènes. Ses avantages potentiels sont la promotion de la densité osseuse et une diminution du taux de cholestérol. Actuellement, les recherches sur le tamoxifène s'intéressent notamment au CYP2D6, l'enzyme responsable de son catabolisme; on teste des inhibiteurs pharmacologiques susceptibles d'atténuer cette activité enzymatique. On essaie également de comprendre les liens qui existent entre le polymorphisme de nucléotides individuels dans le gène *CYP2D6* et l'efficacité du tamoxifène.

Ces dernières années, des études minutieuses ont été consacrées à la neutralisation de l'activité des estrogènes, que ce soit par la suppression ou l'ablation ovarienne avant la ménopause ou par l'inhibition de l'aromatase après la ménopause. L'ablation ovarienne par chirurgie ou radiothérapie est la plus ancienne forme de thérapie systémique du cancer du sein. Des travaux plus récents ont porté sur des agonistes de la gonadolibérine (*luteinizing hormone-releasing hormone* [LHRH]) comme agents supprimeurs temporaires et réversibles de l'activité ovarienne. Une méta-analyse d'essais a porté sur l'efficacité des agonistes de la LHRH chez des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce et exprimant le RE; les conclusions ont été les suivantes : (1) une monothérapie par agoniste de la LHRH exerce une activité significative; (2) son efficacité est similaire à celle de certaines chimiothérapies; (3) des agonistes de la LHRH paraissent amplifier les effets bénéfiques d'une chimiothérapie adjuvante, en particulier chez les patientes de moins de 40 ans, qui sont moins susceptibles que les femmes plus âgées d'être ménopausées à la suite d'une chimiothérapie adjuvante. Malheureusement, ces essais n'ont pas inclus systématiquement le tamoxifène; en effet, son efficacité dans le cancer du sein avant la ménopause n'a été reconnue qu'après la fin des études de suppression ovarienne. Il semble bien, toutefois, que l'ablation ou la suppression ovarienne est une stratégie valable pour les femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein exprimant le RE.

Chez les femmes ménopausées, les estrogènes proviennent surtout de la conversion des androgènes synthétisés par les glandes surrénales sous l'effet de l'aromatase (CYP19) présente dans les tissus périphériques comme les tissus mammaire et adipeux. Les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole et exémestane) inhibent spécifiquement cette conversion, ce qui conduit à une carence en estrogènes chez les femmes plus âgées. Des essais randomisés ont montré que l'efficacité des inhibiteurs de l'aromatase était similaire ou supérieure à celle du tamoxifène et que leurs effets secondaires étaient acceptables<sup>3</sup>. Des essais multiples ont comparé le tamoxifène et un inhibiteur de l'aromatase en monothérapie ou en thérapie séquentielle; leurs conclusions suggèrent que le recours à un inhibiteur de l'aromatase doit être envisagé pour la plupart des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein invasif exprimant un récepteur de stéroïde. Les effets secondaires sont les symptômes de la ménopause, l'ostéoporose et des fractures ainsi que des arthralgies. Les inhibiteurs de l'aromatase ne sont pas utiles pour les cancers du sein qui n'expriment pas de récepteur et ne devraient pas être utilisés en monothérapie avant la ménopause. L'administration simultanée d'un inhibiteur de l'aromatase et du

tamoxifène n'améliore pas les résultats obtenus avec l'inhibiteur de l'aromatase seul. Avant la ménopause, la combinaison d'un agoniste de la LHRH et d'un inhibiteur de l'aromatase n'améliore pas les résultats d'études antérieures qui portaient sur un agoniste de la LHRH associé au tamoxifène.

La durée de l'hormonothérapie paraît très importante. Des observations directes suggèrent qu'au moins 5 ans d'hormonothérapie adjuvante procurent de meilleurs résultats que des périodes plus courtes. L'intérêt d'allonger encore davantage la durée du traitement reste incertain.

### **Thérapie adjuvante anti-HER2**

Une meilleure compréhension des voies impliquées dans la croissance et la mort des cellules tumorales du sein a permis l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques non endocrines. La protéine transmembranaire HER2/neu est surexprimée dans environ 20 % des cancers du sein, généralement en raison d'une amplification génique. L'efficacité et l'innocuité de l'anticorps monoclonal trastuzumab dans le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER ont suscité plusieurs essais qui, dans l'ensemble, ont montré que l'addition de trastuzumab durant 1 an à la chimiothérapie réduisait le risque de récurrence d'environ 50 % dans des cas de cancer du sein débutant à risque élevé. Aussi, pour de nombreuses patientes dont la tumeur exprime HER2, le trastuzumab paraît indiqué. Cependant, des questions importantes persistent. Quels sont les risques et bénéfices à long terme? Quelle est la durée optimale du traitement? Peut-on utiliser le trastuzumab en l'absence de chimiothérapie? Quelle est la place d'autres agents anti-HER2, comme le lapatinib, en supplément ou à la place du trastuzumab?

### **Chimiothérapie adjuvante**

Des essais individuels et une méta-analyse du Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group ont montré le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante. Celui-ci varie avec l'âge et le statut ganglionnaire, de telle sorte que, selon la méta-analyse, le bénéfice absolu est le plus élevé chez les patientes de moins de 50 ans, dont la mortalité à 15 ans a diminué de 42 à 32 %, alors qu'elle diminuait de 50 à 47 % pour les patientes de 50 à 69 ans. Ces essais ont établi plusieurs principes qui guident l'application de la chimiothérapie. Les traitements combinés semblent plus efficaces que la monothérapie. Les agents efficaces comprennent les anthracyclines, les taxanes, les antimétabolites et le cyclophosphamide<sup>4</sup>. Des essais randomisés ont montré qu'un traitement de 3 à 6 mois est préférable aux cures plus longues. Une réduction de la dose au-dessous du niveau standard donne des résultats inférieurs, mais l'augmentation progressive de la dose en association avec des facteurs stimulant les colonies ou avec un apport de cellules souches autologues s'est avérée trop toxique sans améliorer les résultats. Les schémas thérapeutiques dans lesquels des facteurs stimulant les colonies permettent d'accélérer l'application de la chimiothérapie ont eu plus de succès.

L'utilisation accrue de la chimiothérapie adjuvante et la survie plus longue ont suscité des inquiétudes concernant la toxicité. Des effets secondaires aigus de la thérapie sont des nausées et des vomissements, une suppression de la moelle osseuse et la perte de cheveux; tous sont réversibles, et le premier effet peut être atténué par le recours à un des récents antiémétiques. Une utilisation prudente des agents stimulant les colonies peut minimiser les complications de la neutropénie, mais des données actuelles plaident contre l'utilisation d'agent stimulant les cellules

érythroïdes en cas d'anémie induite par la chimiothérapie. Pour les patientes plus jeunes, l'induction de la ménopause est une préoccupation fréquente. Sa probabilité est liée au type et à la durée de la chimiothérapie ainsi qu'à l'âge de la patiente; la plupart des femmes de plus de 40 ans souffriront de ménopause d'origine médicamenteuse. La cardiomyopathie liée à la doxorubicine survient chez environ 1 % des femmes qui ont subi une chimiothérapie adjuvante contenant cet agent. Une très faible incidence de leucémie aiguë peut compliquer les cures habituelles de chimiothérapie adjuvante, mais il n'existe aucune donnée indiquant une fréquence accrue d'autres tumeurs secondaires. De possibles déficiences cognitives sont en cours d'évaluation.

### Séquence des traitements adjuvants

Les patientes reçoivent souvent plusieurs types de traitement adjuvant, dont la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie ou la thérapie anti-HER2. Une question logique concerne la séquence de ces thérapies. Une étude randomisée n'a montré aucune différence claire entre le schéma chimiothérapie suivie de radiothérapie et l'inverse. La chimioradiothérapie exige que certains médicaments soient omis pendant la radiothérapie pour limiter la toxicité. Un algorithme courant est la chirurgie suivie de la chimiothérapie, puis de la radiothérapie. La radiothérapie peut être administrée en toute sécurité en même temps qu'une thérapie endocrinienne ou anti-HER2.

Puisqu'un vaste essai randomisé a montré que la chimiothérapie associée au tamoxifène donnait de moins bons résultats que la chimiothérapie suivie du tamoxifène, la plupart des praticiens reportent l'administration des thérapies endocriennes après la fin de la chimiothérapie. En revanche, le bénéfice du trastuzumab semble être plus grand quand il est administré en même temps que la chimiothérapie à base de taxane plutôt qu'après la fin de la cure au taxane.

L'administration d'un traitement systémique avant la chirurgie dans le but d'améliorer les résultats par rapport à la séquence

habituelle de la chirurgie suivie de la thérapie systémique a été testée dans plusieurs essais cliniques. L'ensemble des résultats suggère que, comparativement au traitement adjuvant postopératoire, une thérapie systémique préopératoire (dite *néoadjuvante*) améliore la conservation mammaire, mais n'allonge pas la survie sans récurrence ou la survie globale. Selon certaines études, le traitement préopératoire pourrait fournir une évaluation *in vivo* de la réponse tumorale au traitement; on observe, en effet, une corrélation entre une réponse histopathologique complète (absence de cancer invasif dans la pièce opératoire) et la survie à long terme sans maladie.

### Suivi des survivantes d'un cancer du sein précoce

Pendant combien de temps les patientes doivent-elles être suivies lorsqu'elles ont reçu un traitement approprié, local et systémique, pour un cancer du sein à un stade précoce? Pour répondre à cette question essentielle, des essais randomisés ont évalué l'utilité des séries d'examens radiologiques et de laboratoire ainsi que le rôle des soins primaires par rapport à un suivi par un oncologue. Sur la base de ces études ainsi que d'autres, l'American Society of Clinical Oncology a publié des lignes directrices fondées sur des données probantes pour le suivi des patientes asymptomatiques ayant survécu à un cancer du sein traité à un stade précoce. Le [tableau 23-6](#) résume ces lignes directrices.

### Cancer du sein de stade III

Environ 10 % des cancers du sein sont localement avancés ou au stade III et inopérables; ils sont de grande taille, adhèrent aux tissus sains, s'étendent aux ganglions lymphatiques, à la peau ou à la paroi thoracique. Dans cette catégorie, le cancer inflammatoire se manifeste par un gonflement du sein, qui est chaud et rouge, et dans lequel une masse peut être, ou non, palpable. Jusqu'à un tiers des cas de cancer localement avancé ont déjà métastasé à distance au moment du diagnostic; aussi, de nombreux oncologues recherchent ces métastases même chez

**Tableau 23-6 Directives pour le suivi des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce : directives de l'American Society of Clinical Oncology\***

Procédé ou test	Fréquence
Antécédents et examen physique* (évoquer les symptômes du cancer du sein)	Tous les 3–6 mois durant les 3 premières années, tous les 6–12 mois l'année suivante, ensuite annuellement
<b>Mammographie</b>	
Patientes après mastectomie	Annuellement
Patientes après tumorectomie	Annuellement
Examen pelvien	Annuellement
Auto-examen des seins	Mensuellement
Hémogramme et analyses biochimiques	La littérature ne recommande pas l'utilisation de ces tests
Radiographie thoracique, scintigraphie osseuse, TEP, IRM mammaire, imagerie du foie et dosage des marqueurs tumoraux	Non recommandés pour un suivi de routine chez des patientes asymptomatiques
Décrire à la patiente les symptômes et signes de récurrence	À chaque visite

\* Évaluation limitée : douleur, dyspnée, perte de poids et autres altérations fonctionnelles importantes. L'examen limité doit porter sur les aires ganglionnaires, les aisselles, le site de tumorectomie ou de mastectomie, le thorax et l'abdomen. Les symptômes de récurrence doivent être décrits aux patientes.

Adapté de Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol.* 2006; 24 : 5091–5097.

les patientes asymptomatiques. Le diagnostic est habituellement posé par cytoponction ou biopsie au trocart. Pour contrôler au mieux la tumeur locale et la dispersion des micrométastases, il faut recourir à un traitement multimodal. Chez la plupart des patientes, plusieurs mois d'hormonothérapie ou de chimiothérapie préopératoire font régresser la tumeur, ce qui permet alors une résection chirurgicale de n'importe quel type. La radiothérapie postopératoire est généralement appliquée pour améliorer le contrôle local, et certaines études suggèrent que l'ajout d'une chimiothérapie, d'une hormonothérapie, d'une thérapie anti-HER2, ou une combinaison de celles-ci (en fonction des caractéristiques du cancer) est souhaitable. Après un traitement multimodal, le taux de survie à 5 ans sans maladie est d'environ 50 %.

### Cancer du sein stade IV ou métastatique

Bien que rarement curable, le cancer du sein avancé est une maladie dont les symptômes peuvent être soulagés efficacement; leur prévention sans toxicité excessive et les soins palliatifs constituent l'objectif principal du traitement. La survie médiane après un diagnostic de cancer du sein métastatique est de 2 à 3 ans, mais les résultats sont très dispersés; c'est ainsi qu'un groupe restreint de survivantes à long terme a été décrit. Plusieurs essais cliniques récents ont montré que de nouveaux traitements amélioraient quelque peu la survie.

La plupart des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique se présentent avec des symptômes ou des anomalies à l'examen physique. Moins de 10 % des femmes se présentent avec des métastases; en général, les patientes atteintes d'un cancer assez avancé ont déjà été traitées après un diagnostic de cancer du sein précoce. Les métastases se développent le plus souvent dans les os, les tissus mous, les poumons, le foie et le cerveau; si elles sont suspectées, divers examens, hématologiques, biochimiques et radiographiques seront nécessaires pour leur repérage et l'évaluation de leur gravité. En raison de l'impact du diagnostic, la confirmation histopathologique est recommandée. Elle permet la confirmation de récurrence de la maladie, l'exclusion d'autres diagnostics et la réévaluation des caractéristiques biologiques telles que l'expression du RE, du RP et de HER2. Une augmentation de marqueurs tumoraux (par exemple le CA-2729, l'antigène carcino-embryonnaire) ou la présence de cellules tumorales circulantes ne contribuent pas au diagnostic de récurrence de la maladie, mais ces marqueurs peuvent être des compléments utiles à l'évaluation des effets de la thérapie.

La chirurgie dans le cancer du sein métastatique est peu utile. Elle peut l'être dans certaines circonstances, comme la résection d'un nodule de la paroi thoracique ou d'une métastase solitaire cérébrale, ou encore une stabilisation orthopédique pour traiter ou prévenir une fracture d'un os long. Dans la prise en charge d'un cancer avancé, c'est la radiothérapie qui prévaut; elle peut être appliquée à tout moment au cours de l'évolution de la maladie pour traiter une extension à la paroi thoracique, des métastases cérébrales ou osseuses, ces dernières pouvant être particulièrement douloureuses. En cas de cancer généralisé, un traitement systémique s'impose. Il sera choisi sur la base des principes suivants : soulager au maximum les symptômes, minimiser la toxicité liée au traitement et prévenir les complications. L'algorithme de la [figure 23-1](#) décrit la prise en charge d'un cancer du sein de stade IV.

### Thérapie endocrinienne

Contre un cancer du sein métastatique, la première intervention, chaque fois que c'est possible, devrait être l'hormonothérapie en raison de son index thérapeutique favorable. Son activité sera favorisée par l'expression tumorale des récepteurs hormonaux, un long intervalle sans maladie et l'absence de symptômes ou de maladie viscérale. Plus de la moitié des patientes qui répondent à ces critères répondent à une première cure hormonale, avec une durée médiane de réponse de 9 à 12 mois. La longueur de la réponse est un signe favorable quant à la probabilité de réponse à une deuxième cure endocrinienne lorsque le premier agent a échoué. Une deuxième cure d'hormonothérapie est moins susceptible de réussir, et la durée de réponse est plus courte; de nouveau, la durée de réponse prédit la probabilité de succès d'un traitement de troisième intention. L'application réussie de cet algorithme peut aboutir, chez certaines patientes, à un contrôle satisfaisant de la maladie avec une faible toxicité et pour une durée de plusieurs années.

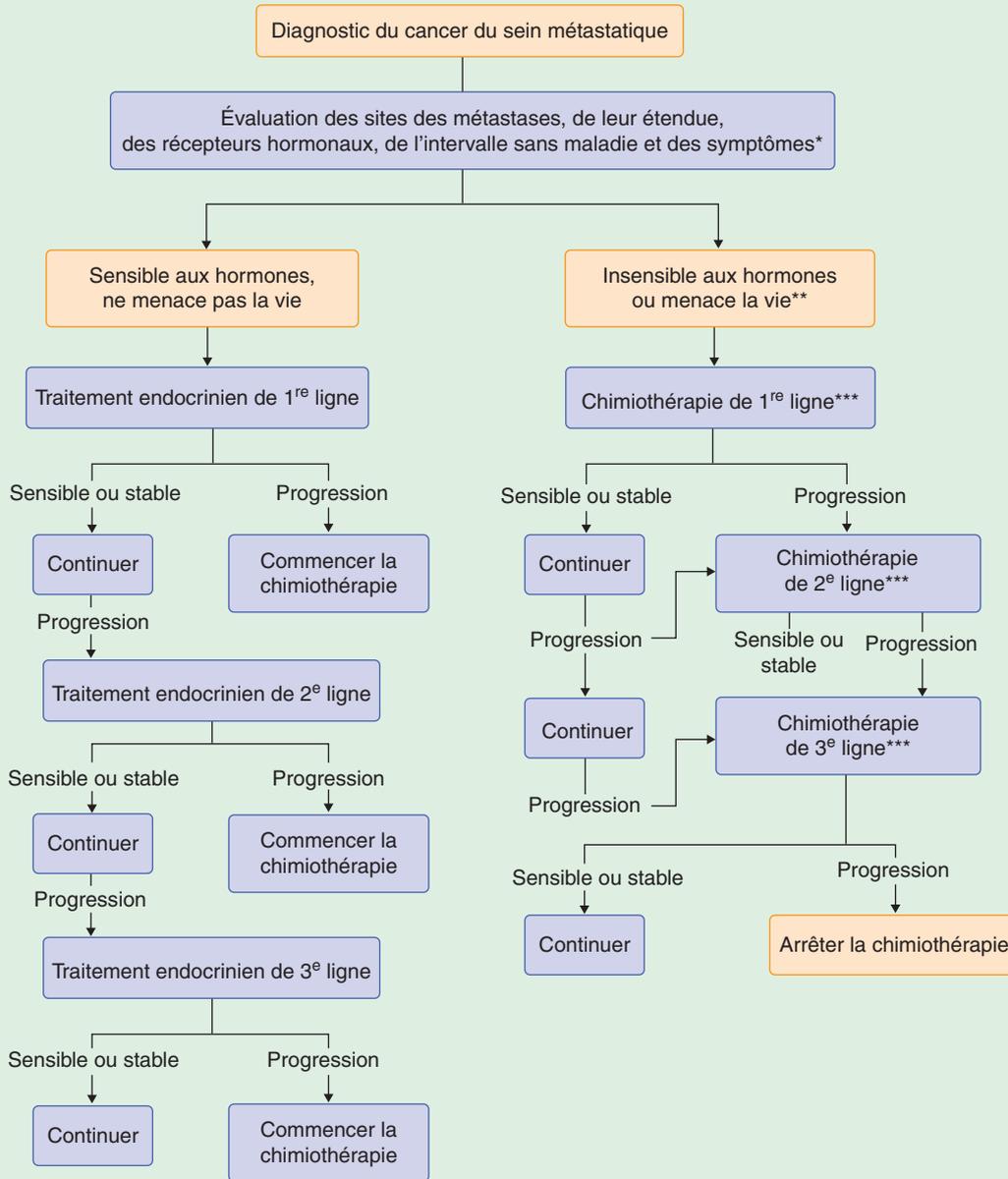
Divers types d'hormonothérapie sont actuellement disponibles : les modulateurs sélectifs des récepteurs d'estrogènes (MSRE), dont le tamoxifène; le fulvestrant, un agent dégradant sélectivement le RE; les inhibiteurs de l'aromatase; les agonistes de la LHRH qui suppriment l'activité ovarienne; l'ovariectomie. L'efficacité, la toxicité et le statut ménopausique sont les critères de sélection. Les combinaisons n'améliorant pas les résultats (sauf peut-être celle du tamoxifène avec la suppression ovarienne), l'administration séquentielle est la norme.

Plusieurs mois sont nécessaires avant que l'efficacité d'un traitement hormonal introduit récemment puisse être évaluée. Les patientes et les cliniciens doivent être conscients de la possibilité d'une flambée tumorale liée au traitement. Il s'agit d'une aggravation soudaine des symptômes et d'une augmentation des marqueurs tumoraux circulants. Elle peut survenir dans les premières semaines du traitement. Cette réaction est généralement de courte durée et ne doit pas être confondue avec la progression de la maladie.

### Chimiothérapie

La plupart des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé atteignent un stade où la maladie ne répond plus à la thérapie endocrinienne; elles deviennent alors candidates à une chimiothérapie palliative. La chimiothérapie séquentielle est la norme. Après deux à quatre cures, on contrôle si la maladie est stabilisée ou améliorée. Pour les patientes qui évoluent favorablement, la durée du traitement varie. Plusieurs essais ont comparé les effets d'une thérapie continue jusqu'à progression de la maladie à ceux d'une thérapie interrompue par un « congé thérapeutique », puis reprise au moment de la progression de la maladie. En bref, ces études suggèrent que la survie est la même avec ces deux modalités, mais que la qualité de la vie, selon l'avis des patientes, est meilleure avec un traitement continu. Aussi, les décisions concernant la poursuite ou l'arrêt d'un traitement doivent être prises en fonction de la perception, par la patiente et le clinicien, des effets secondaires et des avantages.

De nombreux agents actifs contre le cancer du sein sont maintenant disponibles. Il s'agit notamment de médicaments bien établis : cyclophosphamide, doxorubicine et méthotrexate, ainsi que de nouveaux agents : paclitaxel, docétaxel, vinorelbine,



**Fig. 23-1. Algorithme utilisé pour le traitement systémique du cancer du sein au stade IV.** \*Envisager le recours à un bisphosphonate en cas de métastase osseuse. \*\* Envisager l'ajout d'une thérapie anti-HER2 si la tumeur surexprime HER2. \*\*\* Envisager des injections de bevacizumab.

gemcitabine, capécitabine, carboplatine, doxorubicine pégylée, ixabépilone et nanoparticules de paclitaxel lié à l'albumine. Tous ces agents sont actifs individuellement ou en combinaison. En cas de cancer du sein métastatique, vaut-il mieux recourir à une combinaison de certains de ces médicaments ou les utiliser en monothérapie et de manière séquentielle? Cette question reste très controversée. Le schéma d'administration suscite également une grande attention. Par exemple, chez de nombreuses patientes, les administrations hebdomadaires de paclitaxel semblent être plus efficaces et mieux tolérées que des injections toutes les 3 semaines. Comme avec l'hormonothérapie, le taux et la durée des réponses diminuent avec chaque changement de médicament. Comme pour le cancer du sein au stade précoce, la chimiothérapie à haute dose combinée avec l'apport de cellules

souches autologues ou un soutien de l'hématopoïèse n'a pas amélioré les résultats. Autre question difficile pour la patiente et le médecin : quand faut-il arrêter la chimiothérapie? Aucune règle fixe n'est disponible, mais de nombreuses patientes et médecins préfèrent commencer un programme de soins de soutien si deux protocoles de chimiothérapie successifs n'ont pas réussi à induire une attrition de la tumeur ou une stabilisation de la maladie.

#### Agents biologiques

Une meilleure compréhension de la biologie du cancer du sein a conduit à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques autres que la voie du récepteur d'estrogène. Le premier agent mis en pratique clinique a été l'anticorps monoclonal trastuzumab

(Herceptin®), qui est actif contre la protéine transmembranaire HER2/neu. L'administration de trastuzumab en monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer métastatique du sein surexprimant HER2 a fait régresser la tumeur, partiellement ou complètement, chez environ 30 % des femmes non préalablement traitées. Chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique nouvellement diagnostiqué, la combinaison du trastuzumab avec le paclitaxel a augmenté le taux et la durée des réponses et prolongé la survie par rapport au paclitaxel seul. Des résultats similaires ont été obtenus par l'administration concomitante de trastuzumab et de doxorubicine, mais cette association a été suivie d'une incidence de 20 % d'insuffisance cardiaque. Cette découverte inattendue démontre la nécessité d'une évaluation minutieuse des nouveaux agents biologiques quand ils entrent dans la pratique clinique. Les études de la posologie et du calendrier d'administration du trastuzumab suggèrent qu'une injection toutes les 3 semaines est le schéma le plus actif et le moins gênant pour la patiente. En général, un traitement est arrêté au moment où le cancer se remet à progresser; dans le cas du trastuzumab, la question concernant la durée du traitement d'un cancer avancé est toujours sans réponse. Une petite étude provocatrice suggère que les patientes qui développent une maladie progressive sous traitement par le paclitaxel et le trastuzumab vont mieux si l'anticorps est associé à la capécitabine, cette nouvelle combinaison étant plus active que la capécitabine seule.

Une autre cible moléculaire intéressante est le récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor* [EGFR] ou HER1). Les petites molécules qui ciblent l'activité de tyrosine kinase de l'EGFR, le géfitinib et l'erlotinib ou le cétuximab, anticorps monoclonal dirigé contre l'EGFR, ont montré peu d'activité en monothérapie contre les cancers du sein avancés. Mais l'inhibiteur des deux récepteurs HER1 et HER2, le lapatinib, ajouté à la capécitabine, a donné de meilleurs résultats chez les patientes atteintes d'un cancer avancé surexprimant HER2. En outre, des essais cliniques ont suggéré que l'addition du lapatinib au trastuzumab lors de progressions sous trastuzumab donne de meilleurs résultats que le lapatinib seul. Les études de ces deux agents suggèrent que leur avantage est plus évident lorsque les tumeurs surexpriment la protéine HER2. D'autres agents qui ciblent les membres de sa famille HER sont en essais cliniques.

Des agents qui bloquent l'angiogenèse tumorale sont également utilisés. Par exemple, le bevacizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance des endothéliums vasculaires. Cet agent n'est que faiblement actif en monothérapie dans le cancer du sein métastatique, mais son ajout à la chimiothérapie à base de taxanes en cas de cancer au stade IV nouvellement diagnostiqué semble améliorer la survie sans progression, mais sans impact majeur sur la survie globale. D'autres études suggèrent que des effets similaires sont obtenus lorsqu'il est ajouté à des cures de chimiothérapie subséquentes. Son utilisation en association aux chimiothérapies adjuvantes habituelles est en cours d'évaluation.

Plusieurs autres agents sont en cours de développement. On s'intéresse actuellement aux inhibiteurs de l'enzyme PARP (*poly-ADP-ribose polymerase*). Dans de premières études, ces petites molécules inhibitrices de la réparation de l'ADN montrent une activité particulière en cas de cancer du sein avec le gène

BRCA muté. En outre, des informations précoces indiquent que les cancers au stade IV et triple négatifs répondent mieux à l'association d'un inhibiteur de PARP et d'une chimiothérapie qu'à la seule chimiothérapie. Des essais plus vastes sont en cours.

## Soins de soutien

### Santé des os

Puisque soulager les symptômes et prévenir les complications de la maladie métastatique sont les principaux objectifs du traitement d'un cancer du sein avancé, les soins de soutien doivent faire l'objet d'une attention particulière. L'os est le site le plus fréquent des métastases du cancer du sein, et la maladie osseuse peut être une cause de morbidité importante. Plusieurs études ont montré que l'administration régulière d'un biphosphonate comme le zolédronate ou le pamidronate, en plus de l'hormonothérapie ou de la chimiothérapie, pouvait atténuer la douleur et diminuer l'incidence des complications osseuses de la maladie. Même si une telle thérapie est maintenant la norme, plusieurs questions restent sans réponse, notamment l'intervalle optimal des cures et la durée du traitement.

La thérapie du cancer du sein tend à priver d'estrogènes les patientes et donc à favoriser l'ostéopénie ou l'ostéoporose. Aussi, l'utilisation des biphosphonates dans le traitement adjuvant est en cours d'évaluation. De petits essais ont suggéré que ces agents pourraient empêcher ou retarder l'apparition de métastases chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, et les résultats de grands essais randomisés sont attendus avec intérêt.

### Symptômes de la postménopause

Les symptômes de ménopause comme conséquences de la thérapie ou du vieillissement naturel sont fréquents chez les patientes qui survivent à un cancer du sein. En général, le traitement hormonal substitutif doit être évité chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein. Un traitement de courte durée peut être envisagé chez les patientes atteintes de cancer du sein à un stade précoce et qui souffrent de symptômes vraiment invalidants. Pour les femmes se plaignant de sécheresse vaginale résistant aux lubrifiants, il faut penser aux estrogènes topiques. Les symptômes vasomoteurs peuvent être atténués par certains antidépresseurs de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. De multiples études consacrées à de nombreuses thérapies alternatives n'ont pas montré de bénéfice consistant.

### Lymphœdème

Un lymphœdème se développe dans le bras homolatéral chez près de 15 % des femmes après résection d'un cancer du sein précoce. Son incidence est plus faible lorsque le procédé du ganglion sentinelle est appliqué avec une planification méticuleuse de la radiothérapie. Comme mesure préventive, il faut éviter les traumatismes et, si possible, certains exercices. Il est essentiel de reconnaître les symptômes très tôt. Les patientes affectées devraient être adressées à des spécialistes qui pourront traiter les patientes par drainage manuel ou l'utilisation d'un manchon de contention ou des pompes.

### Circonstances particulières

Le risque de cancer du sein est légèrement augmenté pendant et juste après la grossesse. Tout signe mammaire suspect pendant

la grossesse doit faire l'objet d'investigations poussées. Le traitement chirurgical du cancer du sein peut être effectué en toute sécurité après le premier trimestre, mais la radiothérapie ne peut être appliquée qu'après l'accouchement. Les données actuelles suggèrent que certaines chimiothérapies adjuvantes peuvent être appliquées en toute sécurité durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, le développement étant normal chez les enfants de mères qui ont reçu l'une de ces chimiothérapies. Les antimétabolites doivent être évités en raison du risque d'atteinte de la barrière placentaire. L'hormonothérapie est généralement retardée jusqu'à après l'accouchement. Des études limitées suggèrent qu'une grossesse après un diagnostic

de cancer du sein de stade précoce ne semble pas augmenter le risque de maladie métastatique. Pour les patientes qui envisagent une grossesse, il faut tenir compte du fait qu'une cure complète d'hormonothérapie peut prendre 5 ans, ou plus, ainsi que du risque sous-jacent d'une récurrence de la tumeur.

Seulement 1 % des cancers mammaires touche les hommes. Cela explique que cette tumeur peut être diagnostiquée à un stade tardif, car le patient ou le personnel de santé n'y prête pas attention. Chez les hommes, ce type de cancer exprime en général le RE et les recommandations thérapeutiques sont généralement les mêmes que pour les femmes ménopausées.

## ● Prévention et dépistage

Le développement de stratégies de prévention du cancer du sein suscite actuellement beaucoup d'intérêt. Il s'agit de mesures chirurgicales, de chimioprévention et de modifications du mode de vie.

### Mastectomie et ovariectomie prophylactiques

Chez les personnes à risque élevé en raison de mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2* ou encore d'antécédents familiaux inquiétants, une mastectomie prophylactique réduirait le risque de cancer du sein d'environ 90 %. Une ovariectomie prophylactique chez les patientes porteuses d'une mutation de *BRCA* s'est également avérée capable de réduire l'incidence du cancer du sein d'environ 50 %, probablement en raison de la réduction des stéroïdes ovariens. Il importe que les femmes qui optent pour une mastectomie prophylactique soient informées de la possibilité d'un développement tumoral à partir du tissu résiduel.

### Chimioprévention

L'observation que l'hormonothérapie adjuvante par un MSRE comme le tamoxifène diminuait également le risque de cancer du sein contrôlé a conduit à l'évaluation de l'effet préventif du tamoxifène chez les femmes à haut risque. Une méta-analyse de quatre essais randomisés du tamoxifène versus placebo chez des femmes à haut risque a montré une réduction de 38 % des cancers invasifs. Dans le plus grand essai, NSABP P01, 13 388 femmes à haut risque ont été randomisées et ont reçu du tamoxifène ou un placebo pendant 5 ans. Les facteurs de risque utilisés pour déterminer l'admissibilité étaient l'âge  $\geq 60$  ans, un diagnostic de CLIS, ou un âge de 35 à 59 ans avec divers facteurs de risque qui, lorsqu'ils étaient combinés, entraînaient un risque de 1,67 % ou plus de développement de cancer du sein dans les 5 ans. Cette étude a montré une diminution de 50 % des diagnostics de cancer du sein dans tous les groupes d'âge, mais au prix d'un risque accru de cancer de l'endomètre et d'accidents thrombo-emboliques chez les femmes âgées de plus de 50 ans. Ces données ont conduit à l'approbation du tamoxifène pour la diminution de l'incidence du cancer du sein chez les femmes dont le risque répondait aux critères d'admissibilité dans l'essai de prévention.

D'autres MSRE ont été étudiés comme agents de chimioprévention. Deux essais ont mis en évidence l'utilité du raloxifène dans la réduction du risque de cancer

du sein<sup>5</sup>. Dans un essai, le raloxifène a réduit l'incidence chez des femmes ménopausées à risque moyen de cancer du sein, mais à risque cardiovasculaire élevé. Un deuxième essai a montré que le raloxifène était aussi efficace que le tamoxifène dans la prévention du cancer du sein invasif chez les femmes ménopausées à risque élevé. Le raloxifène a été associé à moins de cancers de l'utérus que le tamoxifène, mais il prédispose de la même manière aux accidents thrombo-emboliques. Il est approuvé aux États-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) comme agent préventif chez les femmes ménopausées à haut risque. Un dérivé de la vitamine A, le fénrétinide, s'est montré efficace en prévention secondaire chez des patientes ayant survécu à un cancer du sein survenu avant la ménopause, mais il n'a pas trouvé sa place en pratique générale. Enfin, de grandes études épidémiologiques ont évoqué la possibilité que l'aspirine ou certaines statines pourraient aussi diminuer le risque de cancer du sein, mais ces agents n'ont pas été testés de manière prospective.

### Modification du mode de vie

Des stratégies de prévention qui impliquent des modifications du mode de vie ont été proposées. Une étude appelée The Women's Health Initiative n'a pas montré d'effet évident d'un régime alimentaire faible en graisses comme moyen de prévention du cancer du sein. En revanche, le risque serait réduit par l'exercice régulier, surtout pendant l'adolescence; il le serait aussi, mais légèrement, par l'abstinence d'alcool selon les études épidémiologiques mentionnées au début de ce chapitre.

### Dépistage

Les stratégies de dépistage du cancer du sein ont traditionnellement inclus la triade : auto-examen des seins (AES), examen clinique des seins (ECS) par un professionnel de la santé, et mammographie de dépistage chez les femmes en bonne santé. Bien que largement promu comme un geste important pour une détection précoce, l'AES classique comparé dans deux grands essais randomisés à la simple observation n'a montré aucun avantage clinique. En conséquence, plusieurs experts recommandent la prise de conscience du risque plutôt que l'AES régulier. La valeur indépendante de l'ECS n'a pas été rigoureusement évaluée, mais celui-ci a été étudié en association avec la mammographie de dépistage. Dans ce cas, les deux interventions semblent diminuer la mortalité par cancer du sein de 25 à 30 % chez les femmes

de plus de 50 ans. L'utilité de la mammographie de dépistage chez les femmes de 40 à 50 ans et celles de plus de 70 ans ainsi que l'intervalle optimal entre les mammographies chez les femmes âgées de 50 à 70 ans restent très controversés. À l'heure actuelle, pour les femmes de plus de 40 ans dont le risque est normal, l'American Cancer Society et le National Cancer Institute recommandent une mammographie annuelle. En revanche, la U.S. Preventive Services Task Force, qui conseille le Department of Health and Human Services, a recommandé en 2009 que les risques et les avantages de la mammographie de dépistage soient expliqués aux femmes entre 40 et 50 ans et que l'examen radiologique soit appliqué tous les 2 ans chez les femmes de 50 à 75 ans (tableau 23-7). Une étude a comparé la mammographie numérique au film conventionnel; elle n'a pas montré d'avantage global pour la technique numérique, si ce n'est qu'elle pourrait s'avérer plus utile lorsque les seins sont denses.

Puisque 10 à 15 % des cancers du sein échappent à la mammographie de dépistage, on teste d'autres techniques d'imagerie. Parmi celles-ci, l'IRM est la plus prometteuse. Elle a été préconisée comme outil de dépistage pour les femmes à haut risque en raison de mutation du gène *BRCA*. L'American Cancer Society a recommandé l'examen de dépistage par IRM chez les femmes dont le risque de cancer du sein dépasse 20 %. Chez des femmes atteintes d'un cancer du sein nouvellement diagnostiqué, alors que la mammographie n'avait révélé aucune anomalie dans le sein controlatéral, l'IRM y a détecté un cancer dans 3 % des cas. L'utilisation de l'IRM dans la population générale est limitée par le fait que cette technique est très sensible, mais manque de spécificité. On manque encore d'informations sur les autres procédés d'imagerie, comme l'échographie et l'imagerie par radionucléides, pour recommander un de ceux-ci comme moyen de dépistage chez des femmes asymptomatiques.

## Lésions mammaires bénignes

Les maladies bénignes du sein comprennent la *mastalgie* (douleur et sensibilité), la mastite (infections et affections inflammatoires non infectieuses), les traumatismes et les tumeurs bénignes. En outre, la mastalgie peut relever de causes extramammaires : ischémie myocardique, pneumonie, irritation pleurale, spasme œsophagien, costochondrite, fracture costale et zona (avant l'éruption cutanée). Ces diagnostics écartés, la mastalgie est considérée comme une affec-

tion bénigne et autolimitée. Si l'on suspecte une origine hormonale, il faut interroger la patiente sur le caractère cyclique éventuel de la douleur; des mastalgies peuvent se manifester chez des femmes ménopausées, même en l'absence de traitement hormonal substitutif.

La *mastite* est due à une inflammation ou à une infection du sein chez des femmes qui allaitent ou non. Typiquement, chez la femme non allaitante, elle se manifeste dans la quarantaine par le déclenchement soudain de fortes douleurs mammaires avec sensibilité, puis par le développement d'érythème et de gonflement localisés surtout dans la région de l'aréole du mamelon. Dans la plupart des cas, la cause est attribuée à une rupture de conduits sous-aréolaires dilatés, ce qui entraîne une réaction inflammatoire au contenu libéré dans le tissu péricanalaire. L'infection est difficile à exclure, et, en pratique, les patientes sont souvent traitées par des antibiotiques de manière empirique; si l'antibiothérapie n'a pas fait disparaître les symptômes dans les 7 à 10 jours, une échographie est nécessaire pour écarter un abcès. Si celui-ci est confirmé, il doit être incisé et drainé. Comme vu précédemment, le diagnostic différentiel le plus important est le carcinome inflammatoire. Par conséquent, l'absence d'abcès ou d'amélioration avec des antibiotiques doit conduire à un examen par un chirurgien spécialisé. La mastite chez les femmes allaitantes est souvent due à une infection causée par une lésion cutanée du mamelon ou une stase du lait. *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus* et parfois *Escherichia coli* ou des streptocoques sont les pathogènes les plus communs. Le traitement nécessite des antibiotiques et l'élimination du lait.

## Lésions mammaires bénignes prolifératives et non prolifératives

Les lésions mammaires bénignes non prolifératives comprennent : (1) la nécrose inflammatoire du tissu adipeux (cystostéatonecrose), qui survient à la suite d'un traumatisme contondant ou chirurgical, et disparaît généralement spontanément; (2) la mastite lymphocytaire, qui peut être observée chez les patientes diabétiques; (3) la mastite granulomateuse, associée à des réactions à un corps étrangers (par exemple le silicone et la paraffine utilisée pour l'augmentation du volume mammaire et la reconstruction après résection chirurgicale d'une tumeur), la sarcoïdose, ou certaines infections. D'autres lésions mammaires bénignes non prolifératives se manifestent comme des processus de type tumoral : (4) le fibroadénome est très fréquent (environ 25 % des femmes); il s'agit d'une

Tableau 23-7 Dépistage du cancer du sein

Test	ACS	USPSTF
Mammographie		
40–49 ans	Annuelle	Données insuffisantes pour promouvoir cette stratégie
> 49 ans	Annuelle si en bonne santé	Tous les 2 ans, 50–75 ans
Examen clinique des seins	Tous les 3 ans, 20–39 ans Annuellement, ≥ 40 ans	Données insuffisantes pour promouvoir cette stratégie
Auto-examen des seins	Optionnel	Non recommandé

ACS = American Cancer Society; USPSTF = U.S. Preventive Services Task Force.

lésion lisse, nettement démarquée et habituellement solitaire, survenant chez les plus jeunes; (5) la tumeur phyllode (appelée auparavant cystosarcoma phyllodes); (6) le papillome intracanalair, qui est une lésion solitaire pouvant provoquer un écoulement mamelonnaire sanglant; (7) la maladie fibrokystique du sein, appelée maintenant, de manière plus appropriée, «changements fibrokystiques»; elle est observée cliniquement chez 50 % des femmes et histologiquement chez 90 %; on observe de la fibrose et des kystes en proportion variable et parfois des calcifications et de l'inflammation; (8) des kystes simples ou complexes, qui doivent être ponctionnés sous échographie; si le liquide n'est pas clair, il doit être envoyé pour examen cytologique.

Les lésions mammaires bénignes prolifératives comprennent l'hyperplasie canalaire ou lobulaire; les hyperplasies atypiques sont associées à un risque accru de cancer du sein.

## Risque de cancer du sein

L'utilisation croissante de la mammographie a haussé la fréquence des biopsies du sein, qui, à leur tour, ont augmenté la détection de lésions mammaires bénignes, qui constituent les observations les plus courantes en cas de biopsie. L'histologie permet de répartir les lésions mammaires bénignes énumérées dans la section précédente en trois groupes distincts par leur propension à une transformation cancéreuse; en ordre croissant de risque, on trouve : (1) les lésions non prolifératives, (2) les lésions prolifératives sans atypie, et (3) les lésions hyperplasiques atypiques. Un grand nombre d'études rétrospectives et prospectives ont montré que le risque relatif global de cancer du sein était de 1,5 à 1,6 pour les femmes chez qui une biopsie a révélé une maladie mammaire bénigne par rapport aux femmes de la population générale. Parmi 9087 femmes atteintes d'une lésion histologique bénigne de tout type, suivies pendant une durée médiane de 15 ans à la Mayo Clinic, 707 ont développé un cancer du sein. Le risque accru de cancer a persisté pendant au moins 25 ans après la biopsie initiale. Parmi les trois grandes catégories histologiques, le risque relatif de développement d'un cancer était de 4,24 pour les atypies, 1,88 pour les modifications prolifératives sans atypie et 1,27 pour les lésions non prolifératives. On ignore si une lésion bénigne du sein dont l'histologie est atypique constitue un réel état précurseur du cancer ou un marqueur de la tendance générale au développement d'un cancer du sein. Un argument en

faveur de la seconde hypothèse est le constat que près de la moitié des cancers de ces patientes se développent dans le sein contralatéral.

## Références

1. Clarke M, Collins R, Darby S, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; **366**: 2087–106.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; **365**: 1687–717.
3. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 509–18.
4. Swain SM, Jeong JH, Geyer Jr. CE, et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010; **362**: 2053–65.
5. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res* 2010; **3**: 696–706.

## Lectures suggérées

- Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, et al. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med* 2010; **152**: 238–46. *Les biopsies stéréotaxiques et écho-guidées sont presque aussi précises que des biopsies chirurgicales.*
- Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3784–96. *Lignes directrices de consensus.*
- Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al. Invasive breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; **9**: 136–222. *Revue exhaustive.*
- Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med* 2010; **152**: 444–55. W144–54. *Les femmes traitées par radiothérapie thoracique pour un cancer quand elles étaient enfants, adolescentes ou jeunes adultes courent un risque plus élevé de développer un cancer du sein à un plus jeune âge et peuvent probablement bénéficier d'un dépistage précoce.*
- Kabat GC, Jones JG, Olson N, et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes Control* 2010; **21**: 821–82. *Les femmes atteintes d'une maladie proliférative sans atypie ont un risque légèrement accru de cancer du sein, alors que les femmes atteintes d'hyperplasie atypique courent un risque nettement plus élevé.*
- Meissner HI, Klabunde CN, Han PK, et al. Breast cancer screening beliefs, recommendations and practices: primary care physicians in the United States. *Cancer* 2011; **117**: 3101–11. *Les recommandations faites par les praticiens de première ligne suivent généralement les directives nationales.*

# Cancers gynécologiques

**Maurie Markman**

(Chapitre 205, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## Cancer du col de l'utérus

Dans le monde, 450 000 cas de cancer invasif du col de l'utérus aboutissent chaque année à 250 000 morts. Chez les femmes, cette tumeur est le deuxième cancer le plus courant après celui du sein et, dans l'ensemble de la population, il se situe en troisième position.

Toutefois, en raison d'une stratégie de dépistage très efficace par le test de Papanicolaou (test Pap ou frottis cervicovaginal), l'incidence du cancer invasif du col utérin et de décès dus à cette maladie a considérablement diminué dans les pays développés au cours des dernières décennies, la majorité des cas, et de morts, survenant dans le monde en développement. Par exemple, aux États-Unis, il est prévu qu'il y aura environ 11 000 nouveaux cas entraînant 4000 décès chaque année, ce qui place le cancer du col en 12<sup>e</sup> place dans l'ordre de fréquence des cancers chez les femmes de ce pays.

### ● Épidémiologie

Il est bien établi que la quasi-totalité des cas de cancer du col sont causés par l'infection persistante (transmise par contact sexuel) par les types oncogènes du virus du papillome humain (VPH). Les facteurs de risque pour le cancer sont l'âge précoce du premier rapport sexuel ; les antécédents d'autres maladies sexuellement transmissibles, telles que l'herpès, la chlamydie et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ; de multiples partenaires sexuels et grossesses ; la durée prolongée de la contraception orale ; le tabagisme ; l'immunosuppression chronique (par exemple la transplantation rénale, le VIH).

Les enquêtes épidémiologiques montrent que près de 50 % des femmes sont exposées au VPH dans les 4 ans de leurs premiers rapports sexuels. La grande majorité guérissent spontanément, mais des anomalies cytologiques cervicales ultérieures sont observées chez 5 à 10 % des femmes ayant été infectées par le VPH.

Les VPH des types 16 et 18 sont impliqués dans environ 70 % des cas de cancer dans le monde entier, mais 30 autres types s'avèrent également oncogènes ; pour 70 autres, on ignore s'ils en sont capables. Outre les types 16 et 18, d'autres types relativement communs du VPH, 45, 31, 33,

52, 58 et 35, sont responsables de différents pourcentages de cas dans diverses régions du monde.

### ● Physiopathologie

Il faut remarquer que le niveau actuel de compréhension de la pathogénie du cancer du col à partir du moment de l'infection virale jusqu'au développement de la maladie invasive est plus élevé que pour tout autre cancer humain. Les données suggèrent que, dès l'intégration du VPH oncogène dans le génome (infection persistante), les protéines virales (E6, E7) sont produites ; celles-ci se lient alors à d'importants facteurs suppresseurs de tumeur (RB1, TP53) et les inactivent, permettant ainsi le développement de la tumeur maligne.

### ● Manifestations cliniques

La plupart des cancers du col utérin sont de type épidermoïde, bien que les adénocarcinomes représentent actuellement jusqu'à un quart des cas. Les tumeurs neuroendocrines et carcinoïdes, les lymphomes et les sarcomes sont rares.

Les symptômes les plus communs d'un cancer invasif du col utérin sont des saignements vaginaux anormaux ou post-coïtaux et des pertes vaginales. Ces plaintes ne sont certainement pas spécifiques du cancer, mais si elles persistent ou si une autre cause évidente n'est pas identifiée, le diagnostic de cancer doit être envisagé. Un test Pap négatif ne devrait pas empêcher un examen plus approfondi du col utérin dans un cadre clinique approprié ; en effet, la moitié des femmes atteintes d'un cancer invasif prouvé ont un test négatif.

Lorsque la maladie est plus avancée, la patiente peut se plaindre de douleurs pelviennes et de difficultés à la défécation et à la miction. Enfin, avec l'aggravation locale ou une propagation métastatique, les douleurs peuvent s'étendre dans le dos et devenir neuropathiques (implication nerveuse) ; les jambes peuvent gonfler par interférence directe avec le flux sanguin de la région ou en raison d'une thrombose veineuse profonde.

### ● Diagnostic

L'examen physique peut révéler une masse ou un tissu qui peut être friable ou nécrotique. Les tests de laboratoire peuvent mettre en évidence des signes de dysfonction rénale

due à une obstruction de l'urètre. En général, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est plus sensible que la tomographie par émission de positons (TEP) pour définir la taille de la tumeur et l'étendue de la maladie. Des données récentes ont révélé la supériorité de la tomographie par émission de positons (TEP) pour déterminer la présence ou l'absence d'envahissement ganglionnaire en cas de cancer du col.

### Dépistage de la maladie préinvasive

Il n'est pas exagéré d'affirmer que le développement initial et l'utilisation systématique ultérieure du test Pap constituent l'une des avancées les plus importantes de santé publique des 50 dernières années (fig. 24-1). Il est reconnu depuis longtemps que des anomalies cervicales préinvasives précèdent de nombreuses années l'apparition d'un cancer invasif, ce qui permet des interventions locales très efficaces (presque 100 %, si elles sont correctement appliquées) et relativement peu agressives.

Le frottis en milieu liquide et les tests VPH ont amélioré à la fois la sensibilité et la spécificité du dépistage. Toutefois, le principe de base du dépistage reste le même : découvrir de manière précoce et supprimer toute lésion préinvasive qui, si elle n'était pas traitée, constituerait un risque important de transformation en cancer invasif. L'ampleur de ce risque est illustrée par le constat que jusqu'à un tiers des anomalies objectivées et non traitées du carcinome in situ peuvent évoluer vers un cancer invasif dans les 10 ans.

Les patientes dont un frottis Pap s'avère inquiétant devraient subir une colposcopie et des biopsies dirigées. Le traitement ultérieur et le suivi seront fondés sur les résultats de cette évaluation.

Les lignes directrices récemment révisées de l'American College of Obstetricians and Gynecologists pour le dépistage systématique du cancer du col sont les suivantes.

- Le dépistage doit commencer à partir de 21 ans.
- Le dépistage est recommandé tous les 2 ans pour les femmes de 21 à 29 ans.
- La cytologie conventionnelle ou le frottis en milieu liquide est acceptable.
- Les femmes de 30 ans et plus chez lesquelles la recherche de lésions intraépithéliales s'est avérée négative à trois examens consécutifs peuvent passer à un dépistage tous les 3 ans.
- Les femmes avec l'un des facteurs de risque suivants nécessitent un contrôle plus fréquent : (1) infection au

VIH; (2) traitement immunosuppresseur; (3) antécédents d'exposition au diéthylstilbestrol in utero (voir la section sur le cancer du vagin); (4) traitement antérieur pour une néoplasie cervicale intraépithéliale (*cervical intra-epithelial neoplasia* [CIN]) de grade 2 ou 3, ou pour un cancer.

- Les femmes de plus de 65 à 70 ans ayant eu au moins trois résultats négatifs consécutifs au cours des 10 années précédentes peuvent interrompre le dépistage de routine.
- Les femmes qui ont subi une hystérectomie totale pour une affection bénigne peuvent interrompre le dépistage de routine.

## Traitement

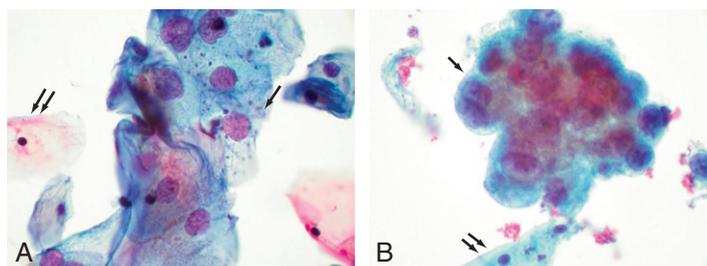
### Maladie localisée

Selon l'extension de la tumeur, les patientes atteintes d'un cancer localisé peuvent être traitées de diverses manières, notamment (1) par hystérectomie simple (si les caractéristiques de prétraitement cliniques suggèrent que le risque d'envahissement ganglionnaire est très faible), (2) par hystérectomie radicale (avec ablation des ganglions lymphatiques pelviens et para-aortiques), (3) par chirurgie plus radiothérapie externe, ou (4) par radiothérapie externe et chimiothérapie concomitante (chimioradiothérapie).

### Maladie invasive

Pour le traitement d'un cancer du col invasif et localement avancé, plusieurs essais randomisés ont montré que les résultats de la radiothérapie plus la chimiothérapie à base de cisplatine étaient supérieurs à ceux de la radiothérapie seule<sup>1</sup>. Chez les patientes avec un cancer du col invasif, non métastatique, la survie à long terme sans maladie est fortement influencée par divers facteurs, le plus évident étant le stade tumoral initial; elle varie d'un maximum de 95 % (à un stade précoce sans invasion de l'espace lymphovasculaire) à moins de 20 % pour un cancer de stade IV.

En présence d'un cancer métastatique au moment du diagnostic, ou si le cancer a récidivé après un traitement initial, les options thérapeutiques actuellement disponibles n'offrent qu'un soutien palliatif très modeste. Le cisplatine est l'agent antinéoplasique le plus actif dans le cancer du col (20 % de taux de réponse objective). Les patientes avec un bon état général peuvent être



**Fig. 24-1. Anomalies cervicales au frottis de Papanicolaou. A.** Néoplasme épidermoïde intraépithélial de bas grade. Noter le groupe de cellules modérément dysplasiques avec une augmentation du rapport nucléaire-cytoplasmique (*flèche unique*); l'aspect de ces cellules contraste avec celui d'une cellule épithéliale épidermoïde normale (*flèche double*) (Papanicolaou,  $\times 400$ ). **B.** Adénocarcinome du col utérin. Noter l'agglutinat de cellules pléomorphes avec une nette augmentation du rapport nucléaire-cytoplasmique, une chromatine dense et des macronucléoles (*flèche unique*) contrastant avec une cellule épithéliale épidermoïde normale (*flèche double*) (Papanicolaou,  $\times 400$ ).

traitées plus vigoureusement par une chimiothérapie combinée à base de cisplatine<sup>1</sup>. Les réponses sont alors généralement limitées dans le temps (3 à 4 mois) et sont plus susceptibles de se manifester dans des sites non irradiés. Dans ce contexte clinique difficile, la perspective limitée d'un bénéfice thérapeutique doit être mise en balance avec le risque d'effets toxiques qui peuvent nuire à la qualité de vie restante de la patiente.

### ● Prévention

Deux vaccins récemment homologués, fondés sur les types 16 et 18 du VPH, réduisent très efficacement le risque de développer une infection persistante et une dysplasie cervicale *s'ils sont administrés avant toute exposition sexuelle au virus*<sup>2,3</sup>. Dans les vastes essais randomisés organisés en vue de l'approbation de ces préparations, ainsi que dans les très nombreuses évaluations qui ont suivi la commercialisation, peu d'effets secondaires graves liés au vaccin (par exemple des réactions d'hypersensibilité) ont été observés.

Il n'existe aucune preuve convaincante de l'utilité de la vaccination contre le VPH chez une personne déjà infectée. Ces données soulignent l'importance de la vaccination avant le premier contact sexuel.

À propos de la vaccination contre le VPH, plusieurs questions restent sans réponse et certains problèmes sont non résolus. (1) Quelle est la durée de l'immunité protectrice après une série vaccinale unique? Les données actuelles suggèrent que des concentrations suffisantes d'anticorps persistent pendant plus de 5 à 6 ans chez les personnes ayant reçu le schéma de vaccination complet. (2) Quelle est l'utilité des vaccinations comportant moins des trois injections actuellement recommandées, à savoir une première vaccination suivie de deux injections de rappel réparties sur plusieurs mois? (3) Quel est le bénéfice de l'ajout d'autres types oncogènes (en plus des types 16 et 18) dans l'espoir d'accroître l'efficacité de la vaccination? (4) Quel est l'impact de la vaccination des hommes sur la prévention du cancer du col? (5) Que répondre aux diverses objections à propos des coûts, mais aussi des aspects religieux et sociaux? Par exemple, faut-il rendre cette vaccination obligatoire?

## Cancer de l'endomètre

Le cancer de l'endomètre est le néoplasme pelvien le plus commun chez la femme américaine; environ 40 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année, entraînant près de 8000 morts. Globalement, ce cancer représente près de 50 % des cancers pelviens féminins; il est le quatrième en fréquence chez les femmes. L'incidence élevée du cancer de l'endomètre est probablement due à plusieurs facteurs, notamment l'espérance de vie, le diagnostic plus précoce et l'incidence réduite de cancer du col utérin. À l'échelle mondiale, le cancer de l'endomètre n'est devancé que par le cancer du col, principale cause de maladie maligne chez les femmes.

### ● Épidémiologie

Le principal facteur de risque reconnu de cancer de l'endomètre est l'exposition aux estrogènes endogènes ou exogènes. Des études cas-témoins qui datent de plus de 20 ans

ont démontré que les femmes exposées à long terme à des estrogènes non compensés courent un risque 4 à 15 fois supérieur de développer ce type de cancer. Contrairement à l'impact des estrogènes non compensés, l'utilisation antérieure de contraceptifs oraux contenant un progestatif (de haute ou faible puissance) s'est avérée réduire le risque de développement de cancer de l'endomètre.

D'autres facteurs de risque sont l'obésité (une masse accrue de tissu adipeux est associée à une plus grande aromatisation de l'androstènedione en estrone), la nulliparité, l'alimentation de « type occidental » (c'est-à-dire riche en matières grasses), une hyperplasie objectivée de l'endomètre, des antécédents de cancer colorectal héréditaire sans polypose et un traitement antérieur ou actuel par le tamoxifène (utilisé pour traiter ou prévenir le cancer du sein, ce qui augmente de 3 à 7 fois le risque de ce cancer pelvien). Le risque est également plus élevé chez les femmes atteintes de diabète (3 fois plus) ou d'hypertension (1,5 fois plus), probablement en raison de l'association de ces affections à l'obésité. Telle est l'explication probable de la « triade classique » souvent utilisée pour caractériser la patiente à risque de cancer de l'endomètre : surpoids, diabète et hypertension.

Pour 75 % des patientes atteintes de cancer de l'endomètre (type 1), il est possible d'identifier un facteur clinique suggestif d'exposition excessive aux estrogènes (par exemple la thérapie de remplacement ou l'obésité). Le cancer chez ces personnes commence souvent comme une hyperplasie de l'endomètre, est bien différencié (grade 1) et de grade inférieur avec, dès lors, un pronostic très favorable.

À l'inverse, pour 25 % des patientes atteintes de ce cancer (type 2), on ne trouve aucune indication d'exposition excessive aux estrogènes. Ces femmes ont souvent un endomètre atrophique; les tumeurs malignes sont de grade supérieur (grade 3 ou indifférencié) et le pronostic de survie globale est moins favorable.

### ● Manifestations cliniques

Le cancer de l'endomètre affecte principalement les femmes ménopausées, mais dans certaines séries jusqu'à un quart des patientes ne l'étaient pas. Il est rare qu'un cancer de l'endomètre soit diagnostiqué chez une femme de moins de 40 ans.

Le symptôme le plus courant est le saignement post-ménopausique (80 à 90 % des cas), ce qui devrait conduire à un examen gynécologique complet (avec biopsie). Dans les cas plus avancés, une pression ou douleur pelvienne peut se manifester.

Environ 90 à 95 % des cancers de l'endomètre sont des adénocarcinomes. Heureusement, la plupart des tumeurs sont de bas grade et de stade I (80 %) au moment du diagnostic. Toutefois, comme indiqué plus haut, les patientes atteintes d'un cancer de type 2 sont plus susceptibles de se présenter avec une tumeur maligne de grade plus élevé et de stade plus avancé.

Les sarcomes de l'endomètre (par exemple les léiomyosarcomes) sont beaucoup moins fréquents que les adénocarcinomes et ont une évolution naturelle différente. Même dans le cadre d'un cancer de stade I, près de la moitié de ces patientes passent par une progression subséquente de la maladie.

Les carcinosarcomes utérins (tumeurs mixtes müllériennes) sont un autre sous-type rare qui progresse souvent rapidement. Malgré son nom, cette tumeur est considérée actuellement comme une tumeur épithéliale peu différenciée plutôt qu'un véritable sarcome.

## Traitement

La résection chirurgicale est le traitement initial habituel pour la grande majorité des femmes atteintes de cancer de l'endomètre ; elle est généralement jugée suffisante pour une tumeur à un stade précoce et de faible grade. Le rôle du traitement adjuvant postopératoire systématique est controversé. Il est prouvé qu'une irradiation du bassin diminue le risque de récurrence locale, mais l'impact sur la survie globale est incertain.

Chez les patientes dont la maladie s'étend à l'abdomen supérieur (stade III), les résultats d'essais de phase III ont montré la supériorité de la chimiothérapie combinée par rapport à une radiothérapie étendue à tout l'abdomen.<sup>4</sup> En dépit de ces données, de nombreux oncologues privilégient une stratégie multimodale dans la prise en charge des patientes à haut risque (par exemple celles dont l'extension dans l'abdomen supérieur a été complètement réséquée ou dont le cancer de grade 3 est localement avancé). Le traitement consiste alors en plusieurs cycles de chimiothérapie systémique suivis d'une radiothérapie pelvienne (pour réduire le risque de rechute dans cette région). Malheureusement, les données des essais de phase III ne sont pas disponibles pour prouver définitivement les avantages de ce type de thérapie. La curiethérapie vaginale semble convenir aussi bien que la radiothérapie externe.<sup>5</sup>

Un certain nombre d'agents chimiothérapeutiques ont démontré une activité biologique (taux de réponse objective > 20 %) dans le cancer de l'endomètre : la doxorubicine, le paclitaxel, le cisplatine et le carboplatine. Dans la maladie métastatique ou lors d'une récurrence, ces agents sont fréquemment administrés de manière combinée (par exemple le carboplatine avec le paclitaxel, le cisplatine avec la doxorubicine et le paclitaxel) ; des taux de réponse supérieurs à 50 % ont été rapportés. Un schéma thérapeutique optimal dans ce cadre n'a pas été défini.<sup>6</sup>

Il est également connu que les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de bas grade mais avancé ou métastatique peuvent répondre de manière significative et prolongée à de fortes doses de progestatifs (taux de réponse anticipé de 15 à 30 %). Il n'existe aucune donnée montrant que l'association d'une chimiothérapie à l'hormonothérapie offre un avantage supplémentaire chez les patientes atteintes de cancer de l'endomètre, et les tumeurs de haut grade répondent rarement (voire jamais) aux progestatifs.

Globalement, la survie à 5 ans chez les patientes atteintes de cancer de l'endomètre varie en fonction du stade tumoral. Elle va de plus de 80 % pour un cancer au stade I à environ 25 % en cas de maladie métastatique. Les autres facteurs qui influent sur la survie sont : l'âge de la patiente, l'invasion vasculaire, la présence de récepteurs hormonaux (leur présence suggère une évolution clinique plus indolente), le grade de la tumeur et le sous-type histologique (une morphologie de cellules claires, séreuses et papillaires étant liée à de moins bons résultats).

La prise en charge du sarcome de l'endomètre et du carcinosarcome comprend la stadification chirurgicale et souvent une tentative de cytoréduction chirurgicale maximale. En raison du risque important de récurrence, une radiothérapie et/ou chimiothérapie adjuvante peuvent être utilisées, mais l'utilité d'un tel traitement reste incertaine. La chimiothérapie d'une maladie métastatique peut prolonger la survie et avoir un impact favorable sur les symptômes liés au cancer.

## Cancer épithélial de l'ovaire

Le cancer épithélial de l'ovaire est le sixième cancer le plus fréquent de la femme aux États-Unis, ce qui représente environ un quart des cancers pelviens féminins. Cependant, beaucoup plus important que son incidence est le fait troublant que la majorité des femmes (> 70 %) se présentent avec un cancer avancé, et la survie globale est inférieure à celle observée dans d'autres cancers gynécologiques.

### ● Épidémiologie

En contraste assez frappant avec les cancers de l'endomètre et du col utérin, il n'y a pas d'hypothèse unificatrice ou un facteur étiologique qui explique l'épidémiologie ou le risque de développer ce type de cancer. La théorie peut-être la plus largement acceptée est que la cancérogenèse débute au cours du processus normal de dommage et réparation associé au cycle ovulatoire. Cette hypothèse est étayée par des données démographiques qui révèlent une plus faible incidence de cancer de l'ovaire chez les femmes ayant des antécédents de grossesses multiples, d'allaitement, d'utilisation prolongée de contraceptifs oraux, de ménarche tardive et de ménopause précoce. Chacune de ces caractéristiques cliniques est associée à un nombre moindre de cycles ovulatoires durant la vie de la personne. À l'inverse, les femmes ayant des antécédents de stérilité, de puberté précoce ou de ménopause tardive courent un risque statistiquement accru d'être victimes de ce cancer.

Dans l'ensemble, pour une femme donnée, le risque de développer un cancer de l'ovaire au cours de toute une vie est de 1 sur 70. Le seul facteur de risque bien établi pour le cancer de l'ovaire est l'antécédent familial d'un cancer ovarien ou d'un cancer mammaire précoce, ce qui représenterait environ 5 à 15 % des cas de cancer. Les données existantes révèlent que la grande majorité des femmes avec cet antécédent familial ont une mutation de *BRCA1* ou de *BRCA2*, ce qui entraîne un risque de cancer ovarien au cours d'une vie, respectivement, de 40 à 50 % ou de 10 à 20 %.

### ● Manifestations cliniques

La grande majorité des cancers épithéliaux de l'ovaire sont des adénocarcinomes. Jusqu'à récemment, le pronostic reposait plus sur l'identification du grade de la tumeur que sur celle des sous-types histologiques spécifiques de l'ovaire, mais il est devenu évident que les cancers à cellules claires et mucineuses réagissent mal à la chimiothérapie habituelle du cancer de l'ovaire et ont un pronostic beaucoup plus défavorable (lorsqu'ils sont détectés à un stade avancé) par rapport aux types plus communs, papillaires séreux ou endométrioïdes.

Malheureusement, les symptômes du cancer de l'ovaire sont tout à fait non spécifiques (ballonnement abdominal, gêne et douleur, perte d'appétit, satiété précoce, fatigue) et, dans la grande majorité des cas, ils se manifestent lorsque la maladie est déjà avancée. Le ballonnement abdominal et la satiété précoce dont se plaignent de nombreuses patientes sont dus à de l'ascite et à des implants tumoraux dans l'omentum. L'ascite est fréquente chez les patientes atteintes de maladie avancée. Il n'existe aucune indication qu'un symptôme particulier ou un ensemble de symptômes soit plus suggestif de cancer de l'ovaire, contrairement à d'autres affections tout aussi (ou plus) communes qui peuvent être la cause des plaintes exprimées par les patientes.

## Traitement

La prise en charge habituelle du cancer épithélial de l'ovaire suspecté ou objectivé comprend la stadification chirurgicale et une tentative raisonnablement agressive de résecter toutes les lésions macroscopiques (y compris celles présentes dans l'abdomen supérieur) avant l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique. Une étude rétrospective extensive soutient l'utilité de cette thérapie de base, des résultats supérieurs étant attendus chez les patientes qui subissent une chimiothérapie alors que leur cancer est de faible volume ou seulement microscopique.

Cependant, à propos du traitement d'un cancer épithélial de l'ovaire de stade III ou IV, il convient de noter l'absence complète de données factuelles provenant d'essais contrôlés randomisés, documentant la supériorité de la chirurgie suivie d'une chimiothérapie par rapport à une chimiothérapie de première intention (après confirmation histologique de la tumeur). Un récent essai international de phase III a comparé les effets de la chimiothérapie utilisée en premier lieu suivie de tentative de résection chirurgicale à ceux du traitement classique, à savoir chirurgie cytoréductrice suivie de chimiothérapie ; la survie était équivalente dans les deux groupes, mais la morbidité était moindre dans le premier<sup>7</sup>. Cela apporte un soutien important au concept que, dans certains contextes, il peut être plus approprié pour le traitement initial de se concentrer sur l'administration de médicaments cytotoxiques.

Le cancer de l'ovaire est très sensible aux chimiothérapies, avec des taux importants de réponse objective à la combinaison platine-taxane dépassant 70 à 80%<sup>8</sup>. Pour une minorité de patientes dont la tumeur est à un stade avancé (stades III et IV), une survie prolongée sans maladie (> 5 ans) est une possibilité réaliste. Chez les patientes dont les extensions péritonéales ont pu être fortement réduites par cytoréduction chirurgicale, l'administration directe du cisplatine dans la cavité péritonéale s'est avérée améliorer la survie dans plusieurs essais randomisés. Malheureusement, chez la majorité des patientes qui répondent, la tumeur maligne finit par récidiver. Bien que l'on ait montré que diverses méthodes de traitement de deuxième ligne avaient un impact favorable sur les symptômes d'une maladie récidivante et amélioraient la survie globale, on ne dispose d'aucune preuve que ces traitements puissent guérir le cancer.

Au moment d'une récidive objectivée d'un cancer de l'ovaire, une cytoréduction chirurgicale secondaire peut encore s'avérer utile. En général, les patientes qui ont bénéficié d'un intervalle sans

maladie relativement long (>12 mois) après l'achèvement du traitement primaire sont les meilleures candidates pour la chirurgie visant à éliminer tous les cancers visibles macroscopiquement avant une chimiothérapie de deuxième ligne.

Il est important de noter que des interventions chirurgicales soigneusement planifiées, destinées à soulager des symptômes pénibles liés au cancer (par exemple une colostomie pour une obstruction du gros intestin) peuvent être des options thérapeutiques raisonnables, même dans le cadre d'un cancer progressif. La radiothérapie externe peut également contribuer de manière importante au traitement palliatif des masses douloureuses en cas de maladie résistant à la chimiothérapie. Malgré de premiers résultats encourageants, l'administration intrapéritonéale d'agents cytotoxiques n'a pas été intégrée au traitement traditionnel du cancer avancé de l'ovaire.

## ● Prévention

Malgré plusieurs tentatives de développement de moyens de dépistage, rien n'indique, à l'heure actuelle, qu'il soit possible de détecter un stade précoce ou une récurrence de cancer de l'ovaire<sup>9</sup>, par exemple par des dosages de marqueurs tumoraux comme CA-125, ou par imagerie radiographique. Il est tentant de croire que les femmes à haut risque de cancer de l'ovaire (en cas d'anomalies génétiques) pourraient bénéficier d'une certaine forme de dépistage systématique (biomarqueurs ou imagerie), mais il faut reconnaître qu'aucune donnée valide ne plaide en faveur d'une telle initiative.

Pour les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire, en particulier celles chez qui une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* a été démontrée, les données disponibles permettent de conclure qu'une ovariectomie bilatérale réduit le risque de cancer de plus de 80%. Cependant, l'ampleur réelle de la réduction absolue du risque à vie reste incertaine, car dans la plupart des séries, les personnes ont été suivies pendant moins de 10 ans après cette chirurgie préventive. Pour une femme prédisposée en raison d'anomalies génétiques et qui envisage de subir une telle chirurgie, il est important de considérer les aspects négatifs d'une telle intervention, notamment la stérilité, les symptômes potentiellement pénibles d'une ménopause précoce et le risque de perte osseuse accélérée.

## Cancers ovariens non épithéliaux

### Tumeurs des cellules germinales de l'ovaire

Les cancers ovariens des cellules germinales sont des néoplasmes rares observés chez les adolescentes et les femmes jeunes. Ces tumeurs, comme leurs homologues chez les hommes (chapitre 25), sont extrêmement chimiosensibles et, même si elles sont découvertes à un stade avancé, elles guérissent fréquemment. Le diagnostic et le traitement des tumeurs ovariennes germinales sont facilités par la présence de deux marqueurs sériques sensibles, la gonadotrophine et l' $\alpha$ -foetoprotéine.

La prise en charge habituelle des tumeurs germinales ovariennes comprend la stadification chirurgicale et une tentative d'élimination de toutes les lésions macroscopiques (en cas de métastases). Lors du diagnostic, la majorité de ces tumeurs

sont unilatérales, ce qui permet une salpingo-ovariectomie limitée à un seul côté et de préserver ainsi la fertilité de cette population de jeunes patientes.

À un stade précoce, les dysgerminomes, après une stadification chirurgicale concluante, peuvent être simplement maintenus sous observation; moins de 25 % de ces patientes connaîtront une rechute. En cas de stade plus avancé de la maladie, la chimiothérapie est indiquée. En ce qui concerne la grande majorité des tumeurs des cellules germinales qui ne sont pas des dysgerminomes, elles doivent être traitées par chimiothérapie en raison du taux élevé de récurrence (80 % au stade I de la maladie).

## Tumeurs ovariennes stromales

Des tumeurs ovariennes rares, comme celles des cellules granuleuses et des cellules de Sertoli-Leydig, sont caractérisées par le fait d'être généralement localisées au moment du diagnostic et d'avoir une évolution naturelle prolongée, même lorsque des métastases ont été détectées. Ce type de tumeurs malignes, contrairement au cancer épithélial de l'ovaire et aux tumeurs des cellules germinales, répond faiblement à une chimiothérapie cytotoxique, à laquelle on ne recourt habituellement que lorsque la progression de la maladie est manifeste.

## Cancer de la vulve

Les cancers primitifs de la vulve représentent moins de 5 % des tumeurs gynécologiques. Comme pour le cancer du col, le VPH a été fortement impliqué dans la pathogénie de cette affection maligne (l'ADN du VPH est identifié dans 70 à 80 % des cas).

La majorité des patientes consultent pour des symptômes locaux : douleurs, irritations et prurit, ces plaintes datant fréquemment de plus de 6 mois avant le diagnostic (> 80 % des cas). La plupart des cancers vulvaires sont de type épidermoïde (fig. 24-2), mais un mélanome malin est parfois observé.



Fig. 24-2. Cancer de la vulve. Carcinome épidermoïde.

Le traitement standard est l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive et la dissection des ganglions inguinaux. Le risque de récurrence de la tumeur est lié à la taille et à l'étendue de la tumeur, à la capacité du chirurgien de réaliser des marges chirurgicales adéquates et à la présence de métastases dans les ganglions inguinaux. En cas de tumeur localisée avancée, on combine en général radiothérapie externe et chimiothérapie. Peu de données sont disponibles concernant l'efficacité des médicaments cytotoxiques contre le cancer vulvaire métastatique.

## Cancer du vagin

Le cancer du vagin est rare et, en général, associé à une infection persistante à VPH. Il se développe surtout chez des femmes âgées (plus de 60 ans). La grande majorité des cancers primitifs sont de type épidermoïde (80 à 90 % des cas), mais il peut s'agir parfois d'un mélanome ou d'un sarcome.

Les femmes qui ont subi un traitement efficace contre le cancer du col ont un risque accru de développer un cancer du vagin. Bien que ce soit principalement d'intérêt historique, il existe une association bien connue entre l'exposition in utero au diéthylstilbestrol et le développement d'un cancer vaginal très rare à cellules claires.

Les saignements vaginaux constituent le symptôme principal. La patiente peut également se plaindre de dysurie et de pertes vaginales et, lorsque la maladie est avancée, souvent, de douleur pelvienne.

Selon les circonstances cliniques, le traitement standard des cancers du vagin se concentre sur l'irradiation ou la résection chirurgicale. Une chimioradiothérapie combinée peut être appliquée en cas de maladie localement avancée, mais l'expérience à ce propos est limitée. Chez une patiente en bon état général, une chimiothérapie systémique peut procurer un bénéfice modeste en cas de maladie récidivante ou métastatique.

## Fibromes utérins

Bien que n'étant pas cancéreux, les fibromes utérins trouvent une place dans ce chapitre, car cette affection est la plus fréquente des tumeurs pelviennes gynécologiques (70 à 80 % d'incidence à partir de 50 ans). Au cours de la période de procréation, l'incidence des fibromes peut atteindre jusqu'à 40 %.

La majorité des fibromes sont asymptomatiques, sinon les symptômes varient d'une gêne légère à des saignements abondants, des compressions pelviennes et des douleurs.

Dans le passé, le traitement le plus courant était l'ablation chirurgicale des fibromes ou de l'utérus lui-même. Cela peut être pratiqué par une laparotomie ou une laparoscopie moins invasive. Au fil des années, diverses manœuvres invasives ont été introduites pour le traitement de routine des fibromes utérins symptomatiques, notamment l'embolisation de l'artère utérine, l'occlusion transvaginale temporaire de l'artère utérine et les ultrasons focalisés, guidés par IRM.

Des traitements hormonaux évitant les interventions, par exemple des antiprogestines comme la mifépristone, ont

été testés. Même s'ils sont efficaces pour soulager les symptômes, leur usage est limité en raison de leurs effets secondaires à long terme. Toutefois, ces agents sont utiles pour réduire la taille des fibromes, diminuer les saignements et la douleur et améliorer la qualité de vie globale.

## Références

1. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009 ; **27** : 4649–55.
2. Muñoz N, Manalastas Jr. R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years : a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009 ; **373** : 1949–57.
3. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA) : final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009 ; **374** : 301–14.
4. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma : a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006 ; **24** : 36–44.
5. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2) : an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010 ; **375** : 816–23.
6. Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer : a systematic review of Cochrane collaboration. *Ann Oncol* 2007 ; **18** : 409–20.
7. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer : a Phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009 ; **27** : 1419–25.
8. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010 ; **363** : 943–53.
9. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955) : a randomised trial. *Lancet* 2010 ; **376** : 1155–63.

## Lectures suggérées

- Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009 ; **10** : 1188–98. *Revue exhaustive du traitement des sarcomes utérins.*
- Cragun JM. Screening for ovarian cancer. *Cancer Control* 2011 ; **18** : 16–21. *Revue concluant que ni le CA-125, ni l'échographie n'ont une sensibilité ou une spécificité adéquates pour le dépistage de routine.*
- Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet* 2009 ; **374** : 1371–82. *Revue exhaustive du traitement du cancer ovarien.*
- Ramirez I, Chon HS, Apte SM. The role of surgery in the management of epithelial ovarian cancer. *Cancer Control* 2011 ; **18** : 22–30. *Revue mettant l'accent sur le fait qu'une cytoréduction chirurgicale a un impact positif sur la survie.*
- Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010 ; **363** : 1532–43. *Des mutations d'ARID1A peuvent prédisposer à la transformation de l'endométriose en cancer.*
- Winter-Roach B, Kitchener H, Dickinson H. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; **3** : CD004706. *Méta-analyse révélant l'impact de la chimiothérapie sur le cancer ovarien à un stade précoce à haut risque.*

# Cancer du testicule

Lawrence H. Einhorn

(Chapitre 206, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## ● Épidémiologie

Les tumeurs testiculaires sont relativement rares et ne représentent que 1 % des cancers masculins aux États-Unis. L'incidence mondiale est la plus élevée dans les pays scandinaves; en revanche, le cancer du testicule est rare chez les Afro-Américains et les Américains d'origine asiatique. Le principal groupe d'âge se situe entre 15 et 35 ans pour les tumeurs non séminomateuses et une décennie plus tard pour les séminomes.

Les patients ayant des antécédents de cryptorchidie ont un risque 10 à 40 fois plus grand de développer un cancer des testicules. Le testicule normalement descendu chez ces hommes est également plus à risque, ce qui suggère une anomalie dysgénétique.

## ● Physiopathologie

Plus de 95 % des cancers du testicule proviennent de cellules germinales; ils sont soit des séminomes soit des tumeurs germinales non séminomateuses. Les premiers sont plus susceptibles d'être limités au testicule (stade I) et sont extrêmement sensibles à la radiothérapie. Les séminomes purs ne s'accompagnent jamais d'une augmentation de l' $\alpha$ -foetoprotéine (AFP) sérique. Les tumeurs germinales non séminomateuses comprennent des carcinomes embryonnaires, des choriocarcinomes, des tumeurs du sac vitellin ou des tératomes, seuls ou en mélange avec d'autres éléments. Les tératomes ne sécrètent ni la gonadotrophine chorionique (HCG) ni l'AFP et, généralement, ne métastasent pas; ils grandissent par extension locale et sont totalement résistants à la radiothérapie et à la chimiothérapie.

La plupart des cancers des cellules germinales testiculaires chez l'adulte sont associés à l'anomalie cytogénétique i12p, un isochromosome du bras court du chromosome 12, qui est une caractéristique très spécifique des tumeurs des cellules germinales. Les tumeurs des cellules de Sertoli, les tumeurs des cellules de Leydig et les lymphomes sont les tumeurs de cellules non germinales les plus fréquentes. Chez les hommes âgés de plus de 60 ans, la tumeur la plus fréquente est le lymphome non hodgkinien (chapitre 10), qui tend à être bilatéral.

## ● Manifestations cliniques

La plupart des patients atteints de cancer du testicule consultent en raison de douleur locale ou parce qu'ils ont palpé une masse ou ont constaté une augmentation de volume. D'autres sont asymptomatiques, et le cancer est détecté lors d'un examen médical de routine. Parfois, le diagnostic est posé à l'occasion d'investigations pour stérilité; en effet, le cancer du testicule peut provoquer une oligospermie.

La dissémination métastatique est lymphatique ou hémotogène. Habituellement, les métastases lymphatiques gagnent d'abord les ganglions rétropéritonéaux homolatéraux, ce qui peut provoquer une douleur dans le flanc. Les métastases lymphatiques peuvent migrer jusque dans le médiastin postérieur et finalement dans les ganglions lymphatiques supraclaviculaires gauches. Une grande masse rétropéritonéale ou un ganglion lymphatique supraclaviculaire peut être palpable à l'examen physique. La dissémination hémotogène atteint généralement en premier lieu le parenchyme des deux poumons. Les symptômes, tels que douleurs thoraciques, essoufflement, dyspnée à l'effort, toux et hémoptysie, ne se manifestent que lorsque les métastases pulmonaires sont étendues. D'autres sites de dissémination hémotogène sont le foie, les os ou le cerveau. Une augmentation significative du taux sérique de HCG peut produire une gynécomastie.

## ● Diagnostic

Le patient avec une masse palpable dans un testicule est suspect de cancer, surtout s'il a des antécédents de cryptorchidie. Les autres causes d'anomalies testiculaires et scrotales font partie du diagnostic différentiel. Une douleur aiguë dans un testicule suggère une torsion. Une tuméfaction douloureuse peut être due à une hydrocèle, qui peut être causée par une tumeur maligne testiculaire primitive sous-jacente. Une douleur et une sensibilité à côté des testicules peuvent être dues à une épididymite ou une varicocèle, alors

que la sensibilité du testicule lui-même à la palpation peut être causée par une orchite. Cependant, il faut toujours envisager la possibilité d'un néoplasme sous-jacent.

Tout symptôme, que ce soit une douleur testiculaire ou une masse suspecte, nécessite des investigations. Dans tous les cas suspects, l'échographie testiculaire est l'examen de choix. Une masse hypoéchogène doit faire penser à un cancer et diriger le patient vers un urologue (fig. 25-1).

Lorsqu'une orchidectomie révèle un cancer du testicule, l'étendue de la maladie est évaluée et un stade est défini sur la base duquel le traitement approprié sera choisi. Au stade I, la maladie est confinée au testicule; au stade II, elle s'est propagée aux ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux; et au stade III, elle a dépassé le diaphragme et l'on trouve des métastases ganglionnaires dans le médiastin postérieur ou dans la région supraclaviculaire ou, encore, une dissémination hématogène, en particulier dans les poumons.

En plus d'une anamnèse et d'un examen physique soigneux, il faut doser l'HCG et l'AFP sériques. Puisque la demi-vie sérique est de 1 jour pour l'HCG et de 5 jours pour l'AFP, un taux de 1000 pour l'AFP peut prendre plus d'un mois à se normaliser après orchidectomie, même si la tumeur a été complètement retirée. L'imagerie servant à l'évaluation de l'étendue de la maladie comprend une tomodensitométrie (TDM) abdominale et pelvienne ainsi qu'une radiographie thoracique. Si cette dernière ne montre pas de métastases pulmonaires, une TDM thoracique s'impose. Une scintigraphie osseuse et une TDM de la tête se justifient en cas de symptômes évocateurs de métastases osseuses et du système nerveux central.

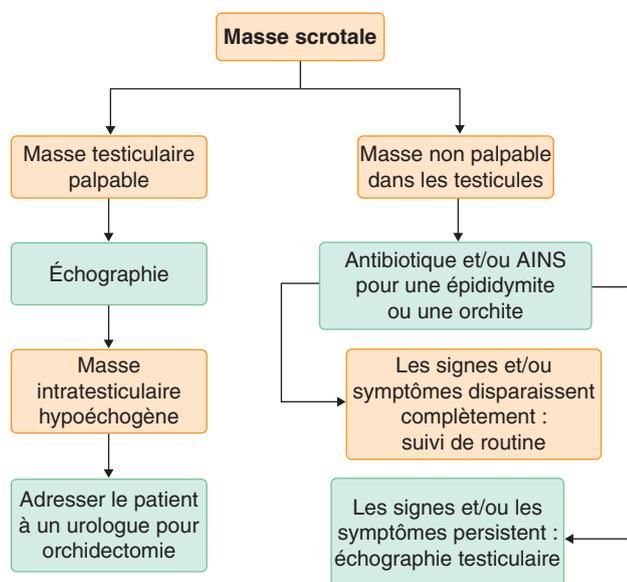


Fig. 25-1. Prise en charge d'une masse dans le scrotum.

AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien.

## Prévention et traitement

L'examen physique d'un homme, surtout s'il est jeune, doit comporter une palpation attentive des testicules; il est en effet le principal moyen de détecter une tumeur à un stade précoce. Le patient étant debout ou couché, le testicule doit être palpé délicatement sur toutes ses faces.

### Maladie locale et régionale

#### Séminomes

Environ 70 % des séminomes sont diagnostiqués au stade clinique I. Bien que le taux de guérison par orchidectomie seule soit de 80 à 95 %, le traitement peut également inclure 2000 cGy d'irradiation lomboaortique<sup>1</sup> ou le carboplatine à titre adjuvant<sup>2</sup>.

Au moment du diagnostic, 20 % des séminomes sont au stade II (TDM abdominale positive). Pour ces patients, la radiothérapie assure un taux de guérison de 90 %; chez ceux qui ne sont pas guéris par la radiothérapie, une chimiothérapie combinée ultérieure (cisplatine associé à l'étoposide, avec ou sans bléomycine) est habituellement curative. Si le diamètre transversal de la tumeur dépasse 3 cm, si des métastases ganglionnaires sont présentes à plusieurs niveaux anatomiques ou si la tumeur est au stade III, le traitement de choix initial est une chimiothérapie combinée à base de cisplatine sans irradiation; le taux de guérison est de 70 à 100 %, en fonction de l'étendue de la maladie.

#### Tumeurs germinales non séminomateuses

La prise en charge des tumeurs germinales non séminomateuses de stade I commence par une orchidectomie, qui procure un taux de guérison de 70 %. Elle est suivie d'une dissection ganglionnaire rétro-péritonéale ou d'une surveillance étroite (qui peut détecter des métastases précoces et guider une chimiothérapie à visée curative), avec ou sans cure de bléomycine, étoposide et cisplatine. La plupart des rechutes surviennent durant la première année, au cours de laquelle une surveillance méticuleuse doit comprendre les investigations suivantes : anamnèse, examen physique, marqueurs sériques et radiographie pulmonaire tous les 2 mois, et TDM abdominale et pelvienne tous les 4 mois. Toutes les études sont répétées tous les 4 mois pendant la deuxième année, tous les 6 mois de la troisième à la cinquième année de surveillance, puis annuellement. Les TDM sont suspendues au bout de 5 ans. L'examen physique doit comprendre la palpation du testicule restant, car ces patients courent un risque de 1 à 2 % de développer une tumeur controlatérale primitive. La complication majeure du curage ganglionnaire rétro-péritonéal est une rupture accidentelle du plexus sympathique, responsable d'éjaculation rétrograde ou impossible. La préservation des nerfs lors du curage ganglionnaire rétro-péritonéal peut conserver l'éjaculation antérograde chez plus de 95 % des patients. En cas de stade I à haut risque (prédominance embryonnaire, invasion vasculaire ou lymphatique), certains centres préconisent de recourir, en première intention, à une chimiothérapie combinée à base de cisplatine<sup>3</sup>. Toutefois, la surveillance reste une obligation dans cette population de patients.

Pour un stade II avec élévation persistante des taux sériques des marqueurs tumoraux ou une tumeur dont le diamètre

transversal excède 3 cm, la chimiothérapie est préférée. D'autres patients au stade II sont traités par curage ganglionnaire rétropéritonéal, suivi en général d'une surveillance étroite (comme décrit plus haut, mais sans la TDM abdominale) ou d'une chimiothérapie adjuvante. Le cancer du testicule a un taux de guérison plus élevé avec la chirurgie seule, en dépit de métastases ganglionnaires, que tout autre cancer.

### Chimiothérapie pour maladie disséminée ou persistante

Trois à quatre cures, à intervalle de 3 semaines, de bléomycine combinée avec l'étoposide et le cisplatine guérissent 70 % des patients atteints de maladie métastatique; il s'agit de la forme habituelle de chimiothérapie du cancer testiculaire disséminé. Avec celle-ci, la maladie à grand risque (tableau 25-1) a un taux de guérison de 50 à 60 %, celle à risque intermédiaire (HCG à 5000–50 000 UI/ml ou AFP à 1000–10 000 ng/ml) a un taux de guérison de 70 %, et toutes les autres formes de maladie métastatique (bon risque) ont un taux de guérison de 90 à 100 %.

Dans 30 % des tumeurs des cellules germinales métastatiques qui ne sont pas guéries par la chimiothérapie combinée initiale, le recours à une thérapie de sauvetage à dose standard (ifosfamide, cisplatine et vinblastine ou paclitaxel) ou à une thérapie à fortes doses de carboplatine et d'étoposide, suivie d'une greffe de cellules souches de sang périphérique, peut guérir 25 à 70 % des cas réfractaires en fonction des caractéristiques du patient.

### Tableau 25-1 Définition de maladie à haut risque (tous les patients atteints de cancer testiculaire non séminomateux)

Présence d'un des éléments suivants :  
Lactate déshydrogénase > 10 fois la limite supérieure de la normale, gonadotrophine chorionique > 50 000 UI/ml, ou  $\alpha$ -fœtoprotéine > 10 000 ng/ml  
Toute tumeur germinale non séminomateuse médiastinale  
Métastases viscérales non pulmonaires (par exemple dans les os, le foie ou le cerveau)

## Références

1. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma. *J Clin Oncol* 2005; **23** : 1200–8.
2. Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma : a randomised trial. *Lancet* 2005; **366** : 293–300.
3. Alberts P, Siener R, Krege S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin in the adjuvant treatment of clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2008; **26** : 2966–72.

## Lectures suggérées

- Fossà SD, Cvancarova M, Chen L, et al. Adverse prognostic factors for testicular cancer-specific survival : a population-based study of 27,948 patients. *J Clin Oncol* 2011; **29** : 963–70. *Âge dépassant 40 ans (RR = 2), histologie non séminomateuse (RR = 2) et maladie métastatique (RR = 9) étaient des facteurs prédictifs, mais la survie s'est considérablement améliorée au cours des 25 dernières années.*
- Hotte SJ, Mayhew LA, Jewett M, et al. Management of stage I non-seminomatous testicular cancer : a systematic review and meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; **22** : 17–26. *Revue.*
- Ilic D, Misso ML. Screening for testicular cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **2** : CD007853. *Revue mettant l'accent sur l'importance des antécédents familiaux, de la cryptorchidie et de l'atrophie testiculaire.*
- Nakamura T, Miki T. Recent strategy for the management of advanced testicular cancer. *Int J Urol* 2010; **17** : 148–57. *Aperçu global.*
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for testicular cancer : U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2011; **154** : 483–6. *Directives déconseillant le dépistage de routine.*
- Winter C, Albers P. Testicular germ cell tumors : pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011; **7** : 43–53. *Revue.*

# Cancer de la prostate

**Eric J. Small**

(Chapitre 207, extrait de l'ouvrage *Goldman's Cecil Medicine*, 24<sup>th</sup> édition)

## ● Définition

Le cancer de la prostate est la tumeur maligne non cutanée la plus fréquente chez les hommes aux États-Unis, où elle cause environ 32 000 décès chaque année, ce qui en fait la deuxième cause la plus commune de décès par cancer chez les hommes. Ce cancer ne comporte qu'un seul aspect histologique, mais son évolution clinique est très hétérogène, allant d'une maladie indolente sans conséquence pratique à un phénotype virulent, rapidement mortel.

## ● Épidémiologie

L'incidence du cancer de la prostate diagnostiqué cliniquement reflète les effets du dépistage par l'antigène prostatique spécifique (*prostate-specific antigen* [PSA]). Avant que ce test ne soit disponible, environ 19 000 nouveaux cas de cancer de la prostate étaient signalés chaque année aux États-Unis ; ce nombre a atteint 84 000 en 1993 et a culminé à près de 300 000 nouveaux cas en 1996. Depuis 1996, l'incidence annuelle déclarée de cancer de la prostate aux États-Unis est tombée à environ 190 000, un chiffre qui peut mieux estimer l'incidence réelle de la maladie cliniquement décelable. Le taux de mortalité due au cancer de la prostate a diminué d'environ 1 % par an depuis 1990. La diminution de l'âge spécifique de la mortalité a été plus importante chez les hommes de moins de 75 ans. Les hommes âgés de plus de 75 ans représentent encore les deux tiers des décès dus au cancer de la prostate. On ignore si cette diminution est due à la détection précoce (dépistage) ou à une amélioration des traitements.

Les facteurs de risque pour le cancer de la prostate comprennent l'âge, des antécédents familiaux, la race afro-américaine et des facteurs alimentaires. Des études épidémiologiques ont suggéré que des facteurs nutritifs, comme la réduction de l'apport en graisses et une consommation accrue de protéines de soja, pouvaient exercer un effet protecteur contre le cancer de la prostate. L'incidence chez les Afro-Américains est presque le double de celle observée chez les Américains blancs. Le cancer de la prostate est diagnostiqué chez les Afro-Américains à un stade plus avancé, et la survie conditionnée par la maladie est plus courte chez les Afro-Américains. Les contributions relatives des diffé-

rences biologiques, génétiques et environnementales, ainsi que les différences dans l'accès aux soins de santé ne sont pas bien établies. La vasectomie et l'hypertrophie bénigne de la prostate n'augmentent pas le risque. Une néoplasie intra-épithéliale prostatique, en particulier quand elle est de haute grade, est considérée comme une lésion précancéreuse ; ainsi, sa présence à la biopsie augmente le risque de cancer ultérieur.

## ● Physiopathologie

Le cancer de la prostate serait plus fréquent chez les membres de familles où les hommes sont atteints de la forme précoce. Un locus de la bande q24 du chromosome 1 favoriserait ce développement à un âge précoce, mais une anomalie à ce locus n'est détectée que chez moins de 10 % des patients atteints de cancer de la prostate. Bien que de nombreuses mutations, perte ou gain de fonction, aient été identifiées, des ensembles cohérents de changements associés à une probabilité accrue de développement du cancer de la prostate n'ont pas été identifiés. Environ la moitié des cancers de la prostate montrent des réarrangements génétiques, dont la fusion de promoteurs ou d'amplificateurs de gènes sensibles aux androgènes tels que *TMPRSS2* (*transmembrane protease, serine 2*) avec des gènes *ETS* (*E-twenty six*) de facteurs de transcription oncogènes dont *ERG* (*ETS-related gene*). Ces fusions conduisent à la surexpression de ces facteurs de transcription oncogènes et semblent définir un sous-ensemble de tumeurs avec un comportement plus agressif.

La testostérone est nécessaire pour l'entretien normal d'un épithélium prostatique sain, mais elle l'est également pour le développement du cancer de la prostate. Ce dernier exprime fortement le récepteur d'androgène, et la signalisation qui s'ensuit favorise la croissance, la progression et le caractère invasif de la tumeur. L'inhibition de la signalisation, généralement par une réduction chirurgicale ou pharmacologique des taux de testostérone, induit l'apoptose du cancer de la prostate et son involution. En fin de compte, cependant, le blocage de l'activité androgène perd son efficacité clinique. Les événements biologiques qui entourent le développement clinique du « cancer de la prostate résistant à la privation d'androgènes » ne sont pas bien définis,

mais l'expression accrue du récepteur des androgènes, qui est un événement courant chez ces patients, rend sans doute le cancer sensible à d'infimes quantités d'androgènes ou à d'autres ligands. L'identification de certains variants d'épissage du récepteur aux androgènes qui sont constitutivement actifs, et donc qui ne requièrent pas de ligand, suggère qu'il s'agit là d'un mécanisme plausible expliquant comment une vraie résistance hormonale se développe.

### ● Manifestations cliniques

La plupart des patients atteints de la maladie à un stade précoce, confinée à l'organe, sont asymptomatiques. Les symptômes mictionnels obstructifs (début de miction difficile, jet urinaire intermittent, diminution de la force du jet) reflètent généralement une maladie localement avancée, envahissant l'urètre ou le col vésical, mais il peut être impossible de distinguer ces symptômes de ceux d'une hypertrophie bénigne de la prostate. Les tumeurs localement avancées peuvent également entraîner une hématurie et une hématospermie. Lorsque le cancer a gagné les ganglions lymphatiques pelviens régionaux, il provoque parfois un œdème des membres inférieurs ou une gêne dans les zones pelvienne et périnéale. Les métastases sont en général osseuses, mais souvent asymptomatiques ; parfois, elles causent de fortes douleurs permanentes et peuvent entraîner des fractures pathologiques ou une compression de la moelle épinière. Les métastases viscérales sont rares comme premières manifestations d'un cancer de la prostate, mais les patients peuvent avoir des métastases pulmonaires, hépatiques, pleurales, péritonéales et dans le système nerveux central à la fin de l'évolution spontanée ou après échec du blocage des androgènes.

### ● Diagnostic

Plus de 60 % des patients atteints de cancer de la prostate sont asymptomatiques et le diagnostic est suggéré uniquement par un taux de PSA élevé au dépistage. Un nodule palpable au toucher rectal, qui est le signe clinique suivant le plus commun, doit en général être suivi de biopsie. Beaucoup moins souvent, le cancer est diagnostiqué à cause de son extension qui entraîne des symptômes mictionnels obstructifs, une gêne pelvienne ou périnéale, un œdème des membres inférieurs ou des lésions osseuses symptomatiques.

La sensibilité et la spécificité du toucher rectal pour le diagnostic du cancer de la prostate sont faibles, mais la biopsie d'un nodule ou d'une zone indurée révèle un cancer dans 50 % des cas, ce qui indique qu'une biopsie s'impose chez tous les patients ayant des nodules palpables. Le taux de PSA a une sensibilité bien meilleure, mais une spécificité faible en raison d'affections comme l'hypertrophie bénigne de la prostate et la prostatite, qui peuvent aussi augmenter le taux de PSA. En se référant à un seuil de PSA de 4 ng/ml, on détecte 70 à 80 % des tumeurs. La précision est beaucoup plus grande si l'on prend en compte des seuils de PSA en fonction de l'âge. Ainsi, pour les hommes de 40 à 49 ans, un taux de PSA supérieur à 2,5 est alarmant ; de 50 à 59 ans, une

valeur supérieure à 3,5 est aussi anormale ; de 60 à 69 ans, si elle dépasse 4,5, il faut entreprendre une évaluation plus poussée ; et entre 70 et 79 ans, le taux ne devrait pas dépasser 6,5. Un taux de PSA supérieur à 10 ng/ml, mesuré une seule fois, est prédictif d'un cancer dans 60 % des cas, un taux entre 4 et 10 ng/ml ne l'étant que dans environ 30 % des cas. Des dosages de la fraction non liée du PSA (pourcentage de PSA libre) peuvent contribuer à la distinction entre cancer et processus bénins chez les patients dont les taux de PSA oscillent entre 4 et 10 ng/ml. Le pourcentage de PSA libre semble être un facteur prédictif indépendant du cancer de la prostate, et une valeur limite de PSA libre inférieure à 25 % permet de détecter 95 % des cancers tout en évitant 20 % de biopsies inutiles.

Une échographie transrectale avec biopsie est indiquée lorsque le taux de PSA est élevé, lorsque le pourcentage de PSA libre est inférieur à 25 %, ou si une anomalie est notée au toucher rectal. L'aire des prélèvements doit être suffisamment large pour que jusqu'à six biopsies puissent être pratiquées de chaque côté. Chez les patients à haut risque, les vésicules séminales doivent aussi être biopsiées. Une scintigraphie osseuse est justifiée uniquement chez les patients avec des taux de PSA supérieurs à 10 ng/ml. L'imagerie abdominale et pelvienne par TDM et IRM est généralement négative chez les patients dont le taux de PSA est inférieur à 10 à 20 ng/ml.

Le pronostic du cancer de la prostate dépend du grade histologique et de l'étendue (stade) de la maladie. Plus de 95 % des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes, et les foyers sont souvent multiples. Les grades histologiques (Gleason) vont de 1 à 5, même si à notre époque, les grades 1 et 2 sont extrêmement rares ; le score de Gleason, qui se réfère à la somme des deux aspects histologiques les plus fréquents parmi les différents prélèvements tissulaires, varie de 4 (2+2) à 10 (5+5). En général, les tumeurs sont classées comme bien différenciées (score de Gleason 2 à 6), moyennement différenciées (score de Gleason 7) ou peu différenciées (score de Gleason 8 à 10).

Le stade clinique est défini par l'étendue de la maladie estimée sur la base de l'examen clinique, de l'imagerie et de l'histopathologie. Au stade T1, le cancer est non palpable ; il est détecté à l'examen histopathologique, soit fortuitement à l'occasion d'une résection transurétrale pour hypertrophie bénigne (T1a et T1b), soit sur un échantillon de biopsie prélevé en raison d'un taux élevé de PSA (T1c, le stade clinique le plus fréquent au moment du diagnostic). Le stade T2 est une tumeur palpable qui semble être confinée à la prostate (T2a dans un lobe, T2b dans les deux lobes). Le stade T3 est une tumeur avec extension à travers la capsule de la prostate (T3a si elle est focale, T3b si les vésicules séminales sont impliquées). Les T4 sont des tumeurs qui envahissent des structures adjacentes, telles que le col de la vessie, le sphincter urinaire externe, le rectum, les muscles releveurs ou la paroi pelvienne. Les métastases ganglionnaires peuvent être microscopiques et n'être détectées que par biopsie ou curage, ou elles peuvent être visibles en imagerie. Les métastases à distance sont principalement osseuses, mais parfois viscérales.

## ● Prévention

L'utilité du dépistage reste controversée. À l'heure actuelle, de nombreuses organisations recommandent le dépistage par dosage du PSA, mais un groupe de travail américain, l'U.S. Preventive Services Task Force, a déconseillé le dépistage chez les hommes de plus de 70 ans, et ne s'est prononcé ni pour ni contre le dépistage chez les hommes plus jeunes. Le dépistage par les taux de PSA a été testé dans deux grands essais randomisés; l'un a conclu à une réduction de la mortalité due au cancer de la prostate<sup>1</sup>, mais aucun des deux n'a

constaté une réduction globale de la mortalité<sup>1,2</sup>. Au mieux, on estime que 1410 hommes devraient subir un dépistage pour prévenir un seul décès par cancer de la prostate au cours d'une période de 10 ans. Des essais randomisés ont montré que les vitamines E et C et le sélénium ne sont pas efficaces pour prévenir le cancer de la prostate. Les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase (finastéride et dutastéride) réduisent le risque de développement du cancer de la prostate<sup>3,4</sup>. Cependant, ce type de prévention n'a pas été largement adopté.

## Traitement

### Cancer de la prostate localisé

#### Principes du traitement

Les principales options thérapeutiques en cas de cancer de la prostate localisé sont les suivantes : surveillance active; privation androgénique; prostatectomie radicale par voie rétropubienne ou périnéale, avec ou sans radiothérapie postopératoire des marges prostatiques et pelviennes; radiothérapie externe et curiethérapie (implants de grains radioactifs permanents ou temporaires) avec ou sans radiothérapie externe des marges prostatiques et pelviennes.

Le traitement doit être individualisé; il doit prendre en compte les caractéristiques de chaque patient : les comorbidités éventuelles, l'espérance de vie, la probabilité de guérison et les préférences personnelles fondées sur une compréhension des effets secondaires associés à chaque traitement. Une prise en charge multidisciplinaire qui intègre la chirurgie, la radiothérapie et la privation androgénique est de plus en plus recommandée. Pour les patients à haut risque ayant très probablement des micrométastases ganglionnaires, l'hormonothérapie est souvent combinée avec une radiothérapie de la prostate et du bassin, alors que si le risque est particulièrement élevé ou en présence de comorbidité, la thérapie sera systémique, sans traitement local concomitant.

Le dépistage par dosage du PSA a conduit à la détection précoce de nombreuses tumeurs non palpables, pour lesquelles des moyens conventionnels de stadification clinique sont insuffisants. Ainsi, l'accent est mis moins sur le stade clinique que sur les taux de PSA et d'autres indicateurs. Une évaluation minutieuse des risques est nécessaire pour que les candidats à un traitement local définitif soient sélectionnés de manière appropriée.

Plusieurs études ont confirmé que l'on pouvait prédire le stade histopathologique final après prostatectomie sur la base des taux de PSA, du stade clinique, des scores de Gleason, et que ceux-ci sont des facteurs prédictifs indépendants de survie sans élévation du PSA après radiothérapie externe ou prostatectomie radicale. Par exemple, dans une étude portant sur la radiothérapie, un stade clinique T3 ou supérieur, avec un taux de PSA supérieur à 10 ng/ml et un score de Gleason de 7 ou plus étaient des facteurs de risque de mauvais pronostic (décès ou augmentation du PSA); la survie à 5 ans sans augmentation du PSA était de 85 % en l'absence de ces caractéristiques défavorables (risque faible), de 65 % en présence d'un seul signe défavorable (risque moyen) et de 35 % quand deux ou trois indicateurs défavorables avaient été identifiés (risque élevé). Des résultats statistiques similaires sont cités à propos des suites de prostatectomie radicale. Le pourcentage de biopsies qui sont positives et le taux

d'augmentation du PSA sont chacun des indicateurs pronostiques indépendants après prostatectomie radicale et sont utiles lorsque les patients doivent être conseillés à propos des options thérapeutiques. Divers modèles pronostiques prenant en compte plusieurs variables ont été développés et validés; ils ont servi au développement d'abaques simples ou de calculatrices de risque accessibles en ligne.

#### Maladie à risque faible ou intermédiaire

Dans une étude randomisée de patients de moins de 75 ans atteints de cancer de la prostate au stade clinique T1b, T1c ou T2, la prostatectomie radicale comparée à l'absence de traitement (surveillance active) réduit le risque relatif de décès dus au cancer de 50 % (2 % de réduction du risque absolu) et la mortalité globale à 8,6 ans d'un montant absolu similaire<sup>5</sup>. Les réductions de la maladie progressive et des métastases étaient également importantes. Les effets négatifs sur la qualité de vie différaient entre les deux stratégies; les dysfonctionnements sexuels et les incontinences urinaires étaient plus nombreux après prostatectomie radicale, alors que la surveillance active se compliquait plus souvent d'une obstruction urinaire, mais ces effets indésirables étaient d'une ampleur similaire<sup>6</sup>. L'épargne nerveuse dans ces prostatectomies radicales n'était pas systématiquement pratiquée, et de nombreux patients étaient déjà atteints d'une maladie palpable. Aussi, les implications pour une maladie moins avancée et traitée par une des nouvelles techniques chirurgicales ne sont pas connues. Des données d'études non randomisées suggèrent que la surveillance active peut être judicieusement utilisée lorsque le volume tumoral est faible, le score de Gleason est de 6 ou moins et si l'intervalle de temps pour le doublement du taux de PSA est long. La surveillance active n'est probablement pas appropriée pour des hommes jeunes en bonne santé, mais chez qui les indicateurs de haut risque décrits plus haut (PSA > 10 ng/ml, score de Gleason de 7 ou plus, stade clinique T3 ou plus) sont présents. La surveillance active est-elle appropriée lorsque le risque est moyen et la tumeur non palpable? La réponse à cette question reste débattue. La privation androgénique n'a pas été soigneusement étudiée comme traitement de première intention d'un cancer localisé, mais elle devient une thérapie plus fréquente chez les patients qui souhaitent être traités, mais qui refusent une prostatectomie ou une radiothérapie ou chez qui ces interventions ne conviennent pas.

Les hommes avec un cancer de la prostate T1 ou T2 et qui, par ailleurs, ont une espérance de vie de plus de 10 ans et n'ont pas de comorbidité grave devraient normalement être traités de manière définitive par la chirurgie ou la radiothérapie. La survie

à long terme est excellente. Les hommes atteints de tumeurs T1 ou T2 avec un score de Gleason de 7 ou moins ont un taux de survie à 8 ans de 85 à 95 %. Les patients atteints de tumeurs T1 ou T2 avec un score de Gleason de 8 à 10 ont des taux de survie à 8 ans d'environ 70 %.

Les techniques d'épargne nerveuse et de dissection minutieuse ont diminué le risque d'incontinence urinaire postopératoire et d'impuissance. L'incontinence urinaire postopératoire est signalée dans moins de 10 % des cas. L'impuissance postopératoire dépend d'une variété de facteurs, notamment l'âge, la fonction érectile préopératoire, l'étendue du cancer et l'application du procédé d'épargne nerveuse. En général, la proportion d'impuissance varierait entre 10 et 50 %. Les prostatectomies par laparoscopie assistée par robot ont gagné en popularité, mais une amélioration des résultats n'a pas encore été démontrée. Après une prostatectomie radicale, le PSA doit devenir indétectable; un PSA détectable implique la persistance de cellules cancéreuses, localement ou dans un site métastatique. Après prostatectomie radicale, une radiothérapie immédiate (adjuvante) améliore la survie sans progression biochimique et le contrôle local chez les patients exposés à un ou plusieurs facteurs de risque (pénétration dans la capsule, marges chirurgicales positives, invasion d'une vésicule séminale)<sup>6</sup>.

La radiothérapie externe classique est remplacée par la radiothérapie conformationnelle à trois dimensions ou à modulation d'intensité, qui permet une irradiation plus intense du tissu cible avec moins de toxicité. Des essais randomisés suggèrent que ces fortes doses de rayonnement sont bénéfiques. La curiethérapie, qui est la mise en place de grains radioactifs, de manière permanente ou temporaire, directement dans la prostate, convient pour une maladie intracapsulaire si une éventuelle extension transcapsulaire est minime; sinon, elle doit être combinée avec la radiothérapie externe.

### Maladie à haut risque

Chez les patients présentant des caractéristiques défavorables (score de Gleason 8 à 10, PSA > 10, stade T3), le risque de maladie ganglionnaire et micrométastatique est élevé. C'est pourquoi le traitement local doit être agressif et associé à la privation androgénique, qui agit de manière synergique avec la radiothérapie<sup>7</sup>. Globalement, les essais suggèrent qu'une privation androgénique de 4 mois avec radiothérapie peut améliorer le contrôle local et prolonger la survie sans progression chez des patients à risque moyen, tandis qu'une privation androgénique à long terme (jusqu'à 3 ans) prolonge le contrôle local, la survie sans progression et la survie globale chez les patients à haut risque par rapport à la radiothérapie seule<sup>8,9</sup>. Les patients atteints de maladie au stade T3 et des scores de Gleason de 7 ont des résultats intermédiaires, avec des taux de survie à 8 ans d'environ 70 %; les patients atteints d'une maladie de stade T3 et des scores de Gleason de 8 à 10 ont un taux de survie à 8 ans, après radiothérapie, de l'ordre de 50 %. Plusieurs études randomisées et contrôlées suggèrent que les patients à haut risque qui sont traités chirurgicalement, et chez qui on constate une extension à la capsule, des marges positives ou une implication des vésicules séminales, doivent être traités par radiothérapie adjuvante immédiate.

### Maladie récurrente

Entre 30 et 50 % des patients traités par radiothérapie ou prostatectomie sont victimes d'une récurrence, annoncée par

l'augmentation du taux de PSA. Le temps de doublement du taux de PSA est un facteur prédictif de la survie; s'il est court (< 3 à 6 mois), le risque de maladie systémique est élevé. Pour des patients sélectionnés atteints d'une récurrence locale évidente, mais ayant un taux faible de PSA et un temps long du doublement du taux de PSA (en général), une thérapie de sauvetage local peut être envisagée : chirurgie pour les patients traités d'abord par radiothérapie; radiothérapie pour les patients traités d'abord par chirurgie<sup>10</sup>, et privation androgénique). La privation androgénique contrôle facilement les taux de PSA, mais on ignore si elle prolonge la vie des patients atteints d'une récurrence qui se manifeste par la réapparition de PSA.

### Maladie avancée

Pour les patients chez qui la prostatectomie radicale a révélé une implication microscopique des ganglions lymphatiques, une privation androgénique immédiate prolonge la survie par rapport à l'ajournement de ce traitement jusqu'à la détection de métastases osseuses. De même, les patients qui sont à risque élevé d'invasion ganglionnaire et qui subissent une irradiation externe bénéficient d'une brève thérapie hormonale concomitante<sup>9</sup>.

Lorsqu'un cancer métastatique vient d'être diagnostiqué, la privation androgénique s'impose; elle améliore les symptômes et fait régresser la tumeur chez environ 80 à 90 % des patients. La privation androgénique peut être réalisée par orchidectomie ou par castration médicale au moyen d'un agoniste de la gonadolibérine (*luteinizing hormone-releasing hormone* [LHRH]) (acétate de leuprolide, acétate de goséréline).

Certains agonistes de la LHRH aggravent de manière transitoire les signes et symptômes pendant la première semaine de traitement à la suite d'une forte augmentation de l'hormone lutéinisante et de la testostérone, qui culmine dans les 72 heures; un antiandrogène (flutamide, bicalutamide ou nilutamide) doit être administré lors de la première injection de LHRH pour empêcher une poussée tumorale. La castration médicale survient dans les 4 semaines. La durée de la sensibilité hormonale est de 5 à 10 ans pour un cancer avec infiltration ganglionnaire ou localisé à risque élevé (ou récurrent), mais elle est plus proche de 24 mois chez les patients atteints d'une maladie métastatique manifeste. Les effets secondaires les plus communs de la privation androgénique sont la perte de libido, l'impuissance, les bouffées de chaleur, la prise de poids, la fatigue, l'anémie et l'ostéoporose. Les biphosphonates réduisent la perte osseuse associée à la privation androgénique.

### Cancer de la prostate résistant à la castration

En règle générale, la première manifestation de résistance à la privation androgénique est une augmentation du PSA alors que le taux de testostérone est celui d'une anorchidie. Chez environ 15 % des patients, malgré l'arrêt de la thérapie antiandrogène (flutamide, bicalutamide, nilutamide), la continuation du traitement par agonistes de LHRH parvient à diminuer le PSA, avec amélioration symptomatique durant au moins 4 mois. Si le retrait des antiandrogènes échoue, le traitement par manipulations hormonales de seconde intention, comme le kétoconazole ou des estrogènes, est approprié. Le sipuleucel-T est un produit de cellules dendritiques autologues qui s'est avéré capable de prolonger la vie<sup>11</sup>; il convient pour les patients atteints d'un cancer métastatique résistant à la castration, mais à certaines conditions : pas de douleur liée au cancer; pas de

métastases viscérales; progression lente de la maladie et pas de nécessité de stéroïdes systémiques. Par la suite, un traitement avec des schémas chimiothérapeutiques, comme docétaxel plus corticoïdes ou mitoxantrone plus corticoïdes, peut être efficace. Des essais randomisés de phase III ont montré un avantage de survie d'environ 25 % chez les patients recevant une thérapie à base de taxol par rapport à la mitoxantrone<sup>12,13</sup>, et la combinaison docétaxel–prednisone est considérée maintenant comme le traitement de référence pour les patients atteints d'un cancer métastatique et résistant à la privation androgénique. Après un traitement par le docétaxel, les patients qui restent candidats à une chimiothérapie complémentaire peuvent être traités par le cabazitaxel, un agent qui s'est avéré capable de prolonger la vie dans ce groupe de patients. En général, les dosages réguliers de PSA constituent le meilleur paramètre (bien qu'imparfait) de suivi des patients, une diminution de 30 à 50 % étant associée à une meilleure survie. En cas de cancer résistant à la castration et avec métastases osseuses, l'acide zolédronique

ou le dénosumab est indiqué car chacun réduit l'incidence des accidents squelettiques.

**Soins palliatifs**

De nombreux patients à un stade avancé de cancer de la prostate souffrent de douleurs osseuses ou de troubles fonctionnels qui nuisent à la qualité de vie; des soins palliatifs appropriés font donc partie intégrante de la prise en charge. En plus des analgésiques habituels, les glucocorticoïdes servent d'anti-inflammatoires et peuvent soulager la douleur osseuse. Chez les patients atteints de métastases osseuses disséminées et se plaignant de douleurs généralisées mal contrôlées par des analgésiques ou une irradiation locale, le strontium-89 et le samarium-153 peuvent être administrés par voie intraveineuse; ils sont sélectivement concentrés dans les métastases osseuses et soulagent la douleur chez au moins 70 % des patients traités.

Le [tableau 26-1](#) décrit en détail la prise en charge du cancer de la prostate.

**Tableau 26-1 Prise en charge du cancer de la prostate**

Étendue du cancer	Options thérapeutiques
Confiné à l'organe : risque faible (habituellement T1 ou T2, SG < 7, PSA < 10 ng/ml)	Surveillance
	Prostatectomie radicale
	Radiothérapie externe limitée à la prostate
	Curiethérapie
Confiné à l'organe : risque moyen (habituellement T2, SG = 7, PSA 10–20 ng/ml)	Prostatectomie radicale
	Radiothérapie externe limitée à la prostate, parfois étendue au bassin, avec ou sans PA
	Curiethérapie
Confiné à l'organe : risque élevé (habituellement T3, SG > 7, PSA > 20 ng/ml)	Prostatectomie radicale (avec, si besoin, radiothérapie adjuvante)
	Radiothérapie externe de la prostate et du bassin (habituellement avec PA)
	Curiethérapie plus radiothérapie (habituellement avec PA)
Le taux de PSA augmente après une thérapie locale	PA : monothérapie antiandrogène ou PA combinée
	Radiothérapie de sauvetage (pour les patients prostatectomisés)
	Prostatectomie radicale de sauvetage (pour les patients traités d'abord par radiothérapie)
	Surveillance
	Thérapie encore à l'essai
Ganglions positifs	Surveillance
	PA
	Radiothérapie externe de la prostate ou du bassin + PA
	Thérapie encore à l'essai
Métastatique : cancer de la prostate résistant au traitement hormonal non traité	PA
	Hormones de seconde intention
	Immunothérapie par sipuleucel-T
	Chimiothérapie
	Thérapie encore à l'essai

PA = privation androgénique; PSA = *prostate-specific antigen*; SG = score de Gleason.

### ● Pronostic

En général, la survie à 10 ans sans progression du PSA est de 70 à 80 % avec un score de Gleason de 2 à 6, quel que soit le traitement, radiothérapie ou chirurgie ; de 50 à 70 % pour un score de Gleason de 7 ; et de 15 à 30 % pour des scores de Gleason de 8 à 10. Pour les patients avec un taux croissant de PSA après prostatectomie radicale, les variables pronostiques sont : le temps qu'il a fallu pour que le PSA devienne détectable, le score de Gleason au moment de la prostatectomie et le temps de doublement du taux de PSA. La probabilité de métastases osseuses à 7 ans varie de 20 % en cas de pronostic favorable à 80 % si le pronostic est défavorable.

Pour les patients avec une maladie ganglionnaire microscopique, la survie à 10 ans approche 80 % après traitement par privation androgénique. En cas de maladie métastatique établie, la survie médiane après privation androgénique varie de 3 à 5 ans. Quand la maladie résiste à la privation androgénique, la survie médiane est de 20 mois si les symptômes sont minimes et de 8 à 12 mois s'ils sont graves.

### ● Directions futures

Des marqueurs moléculaires peuvent non seulement identifier les patients à risque de développement d'une maladie progressive, mais ils pourraient aussi servir des cibles thérapeutiques. En outre, la caractérisation génomique des sous-types de cancer de la prostate conduira à des thérapies adaptées au risque. Une meilleure compréhension de la biologie du récepteur d'androgène pourrait permettre le développement de thérapies hormonales spécifiques et guider, de manière plus rationnelle, l'utilisation des agents existants.

## Références

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; **360** : 1320–8.
2. Andriole GL, Grubb 3rd RL, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; **360** : 1310–9.
3. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; **349** : 215–24.
4. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; **362** : 1192–202.
5. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; **352** : 1977–84.

6. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002; **347** : 790–6.
7. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer : a randomized trial. *JAMA* 2008; **299** : 289–95.
8. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy : a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; **366** : 572–8.
9. Roach 3rd M, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression : radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003; **21** : 1904–11.
10. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004; **291** : 1325–32.
11. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; **363** : 411–22.
12. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; **351** : 1502–12.
13. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment : a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; **376** : 1147–54.

## Lectures suggérées

- Berger MF, Lawrence MS, Demichelis F, et al. The genomic complexity of primary human prostate cancer. *Nature* 2011; **470** : 214–20. *Revue de multiples anomalies génomiques.*
- Gaster B, Edwards K, Trinidad SB, et al. Patient-centered discussions about prostate cancer screening : a real-world approach. *Ann Intern Med* 2010; **153** : 661–5. *Suggestions pratiques pour les praticiens.*
- Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, et al. Active surveillance compared with initial treatment for men with low-risk prostate cancer : a decision analysis. *JAMA* 2010; **304** : 2373–80. *L'analyse des décisions suggère que la surveillance active est aussi efficace que le traitement initial pour les hommes à faible risque de cancer de la prostate.*
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part I : Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur Urol* 2011; **59** : 61–71. *Directives fondées sur un consensus.*
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II : Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2011; **59** : 572–83. *Directives fondées sur un consensus.*
- Whitson JM, Porten SP, Carroll PR. Prostate cancer : reducing overtreatment : active surveillance in low-risk disease. *Nat Rev Urol* 2011; **8** : 124–5. *Plaide pour une « attente vigilante ».*
- Wu Y, Rosenberg JE, Taplin ME. Novel agents and new therapeutics in castration-resistant prostate cancer. *Curr Opin Oncol* 2011; **23** : 290–6. *Revue portant sur le dénusumab, l'abiratéron, le cabazitaxel et le provengé.*

# Cancers primitifs et métastatiques des os

Adam Lerner et Karen H. Antman

(Chapitre 208, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## Tumeurs osseuses primitives

### ● Définition

Les cancers osseux primitifs sont relativement rares (0,2 % des néoplasmes dans la base de données de Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER]; 1,8 nouveaux cas/100 000 habitants/an). Ils dérivent de cellules qui composent normalement les tissus osseux et qui ont un potentiel métastatique. Les tumeurs malignes sont à distinguer de diverses lésions osseuses bénignes plus communes, comme les ostéochondromes et les enchondromes, qui ne métastasent pas.

### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Les patients atteints d'une tumeur osseuse primitive, bénigne ou maligne, consultent pour des douleurs, un gonflement et, parfois, une fracture pathologique de l'os concerné. Si les études radiologiques suggèrent la présence d'un cancer osseux primitif (voir les caractéristiques de chaque sous-type décrites plus loin), il faut adresser le patient à un oncologue orthopédique avant d'effectuer une biopsie, car une mauvaise technique peut compromettre la suite des soins chirurgicaux, en particulier une intervention conservatrice. La stadification des tumeurs osseuses nécessite généralement une tomodensitométrie (TDM) du thorax, de l'abdomen et du pelvis pour la recherche de métastases. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut contribuer à la caractérisation de la tumeur primitive notamment par l'évaluation de l'extension dans les tissus mous, alors que la TDM peut informer sur l'implication de l'os cortical, les deux techniques pouvant s'avérer utiles.

## Principaux cancers primitifs des os

Le *myélome*, le cancer primitif des os le plus fréquent, est traité au chapitre 12.

## Ostéosarcome

L'*ostéosarcome* est le sarcome osseux le plus fréquent, ce qui représente environ 35 % des cas. Il a une répartition par âge bimodale, avec la plus grande incidence chez les patients de moins de 20 ans; il est très probablement lié à la croissance rapide des os normaux propre à l'adolescence. Dans ce groupe d'âge, la plupart des tumeurs surviennent dans les zones métaphysaires des os longs des extrémités, en particulier autour du genou. Les hommes sont plus touchés que les femmes, souvent dans un rapport de 3:2. Un second pic d'incidence survient chez les adultes âgés de plus de 60 ans. Chez eux, les sites d'origine sont un peu plus hétérogènes, les os craniofaciaux et pelviens représentant, chacun, 20 % des tumeurs. Radiologiquement, les ostéosarcomes ont généralement l'aspect de lésions mixtes ostéoblastiques et ostéolytiques, bien que des formes homogènes puissent être observées. Les clichés simples ou l'IRM montrent souvent un soulèvement du périoste (triangle de Codman), une destruction corticale et une extension de la tumeur dans les tissus mous.

L'ostéosarcome est plus fréquent dans les familles atteintes d'une délétion germinale des gènes du rétinoblastome (*Rb*), de *p53* (Li-Fraumeni) ou de *RecQ* qui code une ADN hélicase (syndrome de Rothmund-Thompson, de Werner ou de Bloom). En accord avec ces observations, bien que la plupart des patients plus jeunes avec des ostéosarcomes ne présentent aucun facteur prédisposant apparent ni des antécédents familiaux de tumeurs osseuses, des altérations dans les gènes *p53* et *Rb* de ces tumeurs sporadiques se retrouvent respectivement dans 40 % et 60 % des cas. Les patients âgés peuvent être prédisposés à un ostéosarcome, particulièrement après une maladie de Paget ou une radiothérapie.

## Traitement

L'ostéosarcome est une tumeur hautement proliférative qui métastase rapidement. Comme pour la plupart des sarcomes, l'ostéosarcome se propage par voie hématogène, et le site le plus fréquent des métastases est le poumon. Malgré une résection chirurgicale agressive de la tumeur osseuse primitive, l'incidence des récives avec une maladie métastatique est élevée en l'absence de traitement systémique; c'est cohérent avec le concept que la plupart des patients présentent une maladie micrométastatique cliniquement inapparente. Le développement d'une chimiothérapie systémique efficace à base de doxorubicine (adriamycine) et de cisplatine, avec ou sans méthotrexate, a eu un effet extrêmement positif sur l'issue du traitement, les taux de survie à 5 ans sans maladie dépassant 65 % chez les patients de moins de 40 ans porteurs d'une tumeur non métastatique d'une extrémité<sup>1</sup>. La plupart des patients sont traités par une chimiothérapie néoadjuvante initiale, une résection retardée de la tumeur primitive, puis encore une chimiothérapie postopératoire. Le taux sérique de phosphatase alcaline, souvent élevé en cas d'ostéosarcome, peut servir au suivi de la maladie.

Les techniques chirurgicales modernes ont permis une résection chirurgicale de la plupart des ostéosarcomes des extrémités sans amputation. Bien que la résection de métastases pulmonaires puisse être curative chez environ 20 % des patients sélectionnés, la présence de métastases radiologiquement apparentes lors du diagnostic aggrave considérablement le pronostic. Chez les adultes plus âgés, le contrôle à long terme d'un ostéosarcome est sensiblement moins efficace que chez des patients plus jeunes, avec un taux de survie globale à 5 ans de 22 % dans une série de patients âgés de plus de 65 ans, probablement en raison de différences fondamentales dans la physiopathologie moléculaire sous-jacente des tumeurs chez les personnes âgées. Bien que l'ostéosarcome soit généralement considéré comme relativement résistant à la radiothérapie, celle-ci peut jouer un rôle palliatif chez des patients sélectionnés.

## Chondrosarcome

Le *chondrosarcome*, une tumeur maligne caractérisée par la différenciation du cartilage hyalin, est le deuxième sarcome le plus fréquent de l'os, représentant 25 % des sarcomes osseux. Le pic d'incidence se situe entre la cinquième et la septième décennies de la vie. Les sites primitifs les plus courants sont le bassin, le fémur proximal et l'humérus proximal. Depuis longtemps, les patients ressentent de la douleur, ont perçu un gonflement ou signalent les deux symptômes. Radiologiquement, le chondrosarcome est détecté comme une zone de radiotransparence avec une minéralisation ponctuée variable, fréquemment une érosion ou un épaississement osseux cortical, et parfois avec une extension dans les tissus mous adjacents. Distinguer un chondrosarcome de bas grade d'un enchondrome central, qui est bénin, peut être difficile; une localisation dans le squelette axial et une taille supérieure à 5 cm plaident pour une tumeur maligne.

Jusqu'à 15 % des chondrosarcomes proviennent d'ostéenchondromes périphériques préexistants et, comme leurs homologues bénins, ils contiennent des mutations dans les

gènes des exostosines (*EXT*). Les autres 85 % proviennent d'une localisation centrale, certains se développant dans des enchondromes préexistants. Les chondrosarcomes sont divisés en trois grades, le plus élevé étant caractérisé par une plus grande cellularité et atypie cellulaire. Dans une série, 61 % des patients étaient atteints d'une tumeur de grade 1; 4 % seulement de ces patients ont développé des métastases. Mais chez 36 % de patient atteints d'une tumeur de grade 2 et chez 3 % d'une tumeur de grade 3, la proportion de maladie métastatique a atteint 29 % dans ce groupe combiné.

## Traitement

Contrairement à l'ostéosarcome et au sarcome d'Ewing, les chondrosarcomes croissent généralement lentement et métastasent moins fréquemment; après résection chirurgicale adéquate, leur pronostic est excellent. Bien que les chondrosarcomes soient considérés comme relativement résistants aux radiations, la radiothérapie peut trouver sa place parmi les soins palliatifs pour les patients souffrant de chondrosarcomes centraux inopérables car trop volumineux ou récurrents.

## Sarcome d'Ewing

Le sarcome d'Ewing et une tumeur primitive neuro-ectodermique (TPNE) forment une famille de petits sarcomes à cellules rondes qui représentent 16 % des sarcomes osseux primitifs. Comme l'ostéosarcome, le pic d'incidence survient au cours de la deuxième décennie de la vie, mais à la différence de l'ostéosarcome, l'incidence du sarcome d'Ewing est unimodale, étant nettement inhabituelle chez les personnes âgées et chez les non-Blancs. Le sarcome d'Ewing a tendance à se développer dans la région diaphysaire des os longs, dans le bassin, ou dans les côtes. Les tumeurs d'Ewing sont caractérisées radiologiquement par un aspect « mité » de l'os touché et par la formation de multiples couches périostées en « pelure d'oignon ». L'IRM montre fréquemment une masse nette de tissu mou associée à la lésion osseuse. Contrairement aux autres sarcomes des os, le sarcome d'Ewing peut causer des symptômes de maladie inflammatoire systémique, à savoir des fièvres intermittentes, une anémie, une leucocytose et une vitesse de sédimentation accélérée.

Environ 85 % des patients atteints d'un sarcome d'Ewing familial sont porteurs d'une translocation chromosomique t(11;22) (9q24;q12) qui juxtapose le gène *EWS* sur le chromosome 22 à *FLI1*, qui code un facteur de transcription de la famille ETS. Chez les patients représentant les 15 % restants, le gène *EWS* est juxtaposé à *ERG*, un autre membre de la famille ETS, sur la bande chromosomique 21q22. Puisque le sarcome d'Ewing ressemble à d'autres tumeurs à petites cellules rondes, la PCR (*polymerase chain reaction*) après transcription inverse et les tests d'hybridation in situ par fluorescence, qui documentent de telles translocations, jouent un rôle essentiel dans la confirmation du diagnostic. Les cellules du sarcome d'Ewing et de la TPNE expriment de manière caractéristique CD99/MIC2.

## Traitement

Le développement de chimiothérapies systémiques efficaces a sensiblement amélioré le contrôle à long terme du sarcome d'Ewing. Après stadification de la tumeur, les patients sont traités par chimiothérapie néoadjuvante. Un schéma très actif alterne une cure de vincristine, de doxorubicine et de cyclophosphamide avec une cure d'ifosfamide et d'étoposide. Après 3 mois de chimiothérapie, la tumeur primitive est réséquée, irradiée ou les deux, en fonction de la localisation et de l'étendue de la tumeur primitive. La chimiothérapie est ensuite reprise pour une cure totale pouvant durer jusqu'à 1 an. En appliquant un tel traitement, le taux moyen de survie à 5 ans sans événement des patients sans métastases lors du diagnostic est de 69 %<sup>2</sup>. Dans de récents essais cliniques de chimiothérapie de maladie réfractaire, des antagonistes du récepteur de l'IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) ont montré une activité clinique.

## Tumeurs métastatiques des os

Les métastases osseuses sont des causes importantes de morbidité liée au cancer. Une prévention et un traitement efficaces des métastases dans le squelette constituent une partie importante du traitement des patients cancéreux. Les tumeurs les plus fréquentes à métastaser dans les os sont celles du sein chez la femme et de la prostate chez l'homme, suivies de celles du poumon, du rein, du tube digestif et de la thyroïde.

Les métastases osseuses se manifestent généralement par des douleurs localisées ou référées et, moins souvent, par des fractures. Les radiographies peuvent montrer des lésions blastiques ou lytiques. Bien que le cancer de la prostate soit généralement blastique et le myélome multiple habituellement lytique, la plupart des autres tumeurs ont un aspect mixte. Chez les patients atteints d'une métastase osseuse documentée ou chez ceux qui souffrent d'une maladie métastatique diffuse et de douleurs osseuses, des investigations radiologiques peuvent identifier les métastases osseuses qui pourraient finalement aboutir à des fractures pathologiques. Pour la délimitation de l'étendue des métastases osseuses et pour le suivi de la réponse au traitement, la scintigraphie au diphosphonate de technétium est particulièrement utile. Cependant, un résultat négatif doit être interprété avec prudence pour les tumeurs qui peuvent n'être que purement lytiques, car celles-ci peuvent être indétectables par scintigraphie osseuse. Dans ces tumeurs (par exemple le myélome multiple), une imagerie du squelette est donc préférable. Le dépistage systématique de métastases osseuses n'est pas indiqué chez les patients asymptomatiques ou en l'absence de signe d'implication osseuse.

## Traitement

En l'absence de fracture ou de fracture imminente, les métastases osseuses douloureuses sont traitées par radiothérapie externe. Chez les patients atteints de métastases osseuses multiples, une chimiothérapie systémique ou une hormonothérapie peut jouer un rôle palliatif important. Les fractures pathologiques ou les fractures imminentes sont généralement traitées par une opération de fixation interne.

## ● Prévention

Dans les cancers du sein et de la prostate ainsi que dans le myélome multiple, les biphosphonates allongent l'intervalle de temps avant que ne survienne un premier accident squelettique. Ces médicaments semblent également prolonger la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Le calendrier optimal et la durée d'administration des biphosphonates pour optimiser les avantages et minimiser les complications potentielles restent à établir.

## Références

1. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med.* 2003; **348** : 694–701.
2. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma : the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008; **26** : 633–8.

## Lectures suggérées

- Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol* 2010; **11** : 184–92. *De nouvelles chimiothérapies de ce sarcome des enfants et des adolescents ont amélioré la survie d'environ 10 % à environ 75 % en cas de tumeur localisée, mais les patients avec métastases sont encore mal lotis.*
- Geller DS, Gorlick R. Osteosarcoma : a review of diagnosis, management, and treatment strategies. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; **8** : 705–18. *Revue portant notamment sur les chimiothérapies avec agents multiples.*
- Jamil N, Howie S, Salter DM. Therapeutic molecular targets in human chondrosarcoma. *Int J Exp Pathol* 2010; **91** : 387–93. *Revue.*
- O'Day K, Gorlick R. Novel therapeutic agents for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; **9** : 511–23. *Nouveaux traitements, comme les agents dirigés vers une cible donnée, les inhibiteurs du micro-environnement de la tumeur et des agents immunomodulateurs.*
- Riedel RF, Larrier N, Dodd L, et al. The clinical management of chondrosarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2009; **10** : 94–106. *Cette revue souligne la nécessité d'une prise en charge coordonnée et multidisciplinaire de ces patients.*

# Sarcomes des tissus mous et osseux, et autres tumeurs des tissus conjonctifs

**George D. Demetri**

(Chapitre 209, extrait de l'ouvrage *Goldman's Cecil Medicine*, 24<sup>th</sup> édition)

## ● Définition

Les sarcomes sont un groupe très hétérogène de tumeurs malignes des tissus conjonctifs, y compris des os et des tissus mous. Les sarcomes, ainsi que d'autres néoplasmes considérés comme « non malins » qui affectent les tissus mous et les os, ont comme origine commune une cellule mésenchymateuse dont la différenciation et la croissance sont aberrantes. Les cellules mésenchymateuses (dérivées du mésoderme) ainsi que les cellules de la crête neurale (dérivées de l'ectoderme) jouent un rôle essentiel car elles génèrent les tissus conjonctifs qui assurent la cohésion des divers tissus de l'organisme tout en exerçant des fonctions essentielles comme le soutien et l'alimentation des tissus nerveux. Lorsque la croissance, la différenciation ou la survie de ces cellules devient aberrante, des tumeurs se développent, constituant la famille des néoplasmes à laquelle appartiennent les sarcomes. Ces derniers englobent une grande variété de tumeurs, qui peuvent dériver de fibres musculaires, du stroma, d'adipocytes, de vaisseaux sanguins ou lymphatiques, de nerfs et de gaines nerveuses, de cartilages, d'os et d'autres tissus fibreux.

Les sarcomes sont des tumeurs avec des anomalies histopathologiques qui leur sont propres; d'autres types de tumeur du tissu conjonctif peuvent également causer des maladies graves sans être considérés comme des sarcomes à proprement dit. Par exemple, en raison de l'aspect histopathologique vague des tumeurs desmoïdes, les pathologistes ne classent pas ces tumeurs myofibroblastiques comme sarcomes, même si celles-ci peuvent entraîner une morbidité importante voire la mort si elles sont récurrentes et non résécables. De même, le sarcome connu sous le nom de tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI) n'était pas considéré comme un sarcome vrai avant 2000, bien que de nombreuses formes de TSGI aient toutes les caractéristiques d'une tumeur maligne agressive. En bref, les sarcomes

constituent un vaste groupe de maladies qui peuvent affecter tout site anatomique et, pour cette raison, ils intriguent les cliniciens, les embryologistes et les chercheurs fondamentaux.

## ● Épidémiologie

Les sarcomes vrais constituent un sous-ensemble très rare de tumeurs malignes humaines, moins de 1 % des cancers chez les adultes, mais un nombre disproportionné de cancers chez les enfants (environ 15 % des cancers pédiatriques). L'incidence globale des sarcomes des tissus mous et des os est d'environ 15 000 cas par an aux États-Unis. Compte tenu du fait qu'il n'existe pas de codes diagnostiques spécifiques du sarcome, de tels chiffres doivent, toutefois, être considérés, au mieux, comme des approximations. Il n'en reste pas moins que les sarcomes sont nettement plus rares que les carcinomes. La prévalence des sarcomes dépasse significativement l'incidence; en effet, les sarcomes peuvent être guéris lorsqu'ils sont traités par une équipe pluridisciplinaire d'experts. Il est donc essentiel que l'évaluation initiale et le traitement des patients soupçonnés d'être atteints d'un sarcome soient confiés à une équipe expérimentée et dotée des compétences dans les diverses disciplines concernées : histopathologie, chirurgie, radiothérapie; ces spécialistes doivent aussi avoir accès aux agents thérapeutiques systémiques les plus récents et connaître les modalités de leur application. Certains patients sont à haut risque de développer un sarcome, plus particulièrement les membres des familles prédisposées au syndrome de Li-Fraumeni et ceux atteints de neurofibromatose (risque de tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques et de TSGI) ou de polypose familiale (risque de tumeur desmoïde intra-abdominale). Les autres facteurs de risque sont l'exposition aux rayonnements (radiothérapie pour d'autres néoplasies, par exemple un cancer du sein ou un rétinoblastome). Des carcinogènes

chimiques peuvent également augmenter le risque de sarcome, par exemple l'agent Orange auquel ont été exposés les vétérans du Vietnam ou le chlorure de polyvinyle, qui augmente fortement le risque d'angiosarcome hépatique, et auquel certaines personnes ont été exposées en raison de leur profession. Cependant, la grande majorité des sarcomes semblent sporadiques, sans facteurs de risque évidents.

### ● Physiopathologie

Les sarcomes et les autres tumeurs conjonctives constituent un mélange extrêmement complexe et hétérogène de maladies se distinguant largement l'une de l'autre par leurs manifestations cliniques et leur pronostic. Certaines tumeurs des tissus mous, comme la forme localisée des tumeurs ténosynoviales à cellules géantes, peuvent être réséquées définitivement par un expert, alors qu'une tumeur plus avancée de ce type, appelée ténosynovite villonodulaire pigmentée, aboutit souvent à des amputations invalidantes ou même à la mort à la suite de maladie métastatique. Le nombre déconcertant de noms polysyllabiques utilisés par les anatomopathologistes a semé la confusion aussi bien parmi les cliniciens que parmi les chercheurs en sciences fondamentales. En bref, les anatomopathologistes experts s'efforcent d'élaborer des critères concis, systématiques et reproductibles pour le diagnostic des sous-types particuliers de sarcome, mais la variabilité des avis entre observateurs tend à interférer dans l'application des élégantes catégories diagnostiques telles que celles promulguées par l'Organisation mondiale de la santé. Une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires qui conduisent au sarcome a fourni des outils diagnostiques plus objectifs avec de nouveaux types de coloration immunohistochimique et de marqueurs génétiques; par exemple, des translocations chromosomiques pathognomoniques ont défini des maladies telles que le sarcome d'Ewing ou le sarcome synovial plus objectivement que ne le faisaient les images histopathologiques observées en microscopie optique simple. Les sarcomes peuvent être absolument inclassables, mais en général ils se présentent sous un aspect de différenciation correspondant à un tissu conjonctif défini; par exemple, un liposarcome bien différencié peut apparaître au microscope sous forme de cellules adipeuses d'aspect un peu bizarre. En fait, la terminologie utilisée par les anatomopathologistes pour les sarcomes très peu différenciés a également évolué: pour cette catégorie, la dénomination actuelle est « sarcome pléomorphe inclassable », alors qu'il y a 20 ans la plupart des anatomopathologistes regroupaient ces tumeurs peu différenciées sous le terme impropre d'« histiocytofibrome malin ». Actuellement, des outils de diagnostic plus évolués permettent un classement plus précis de ces tumeurs peu différenciées dans certaines catégories histopathologiques par l'identification de protéines propres à la lignée cellulaire concernée; par exemple, l'expression de l'actine des muscles lisses contribue au classement d'une tumeur parmi les léiomyosarcomes. Des marqueurs génomiques peuvent également être utiles; par exemple, la surexpression de produits du chromosome 12 ou du locus génique *mdm2* est surtout compatible avec un liposarcome dédifférencié.

Il peut être nécessaire d'envoyer les prélèvements à des anatomopathologistes experts, capables de reconnaître

avec précision le type de tumeur du tissu conjonctif. Cette identification peut avoir un réel impact sur les soins dont bénéficieront les patients; c'est le cas par exemple lorsqu'il faut distinguer un processus bénin qui peut guérir spontanément d'un véritable sarcome malin. La difficulté du diagnostic de sarcome et de tumeur des tissus conjonctifs ne peut pas être surestimée, et c'est pourquoi toutes les directives internationales soulignent l'importance du recours à des spécialistes expérimentés; il ne faut pas hésiter à faire appel aux anatomopathologistes experts pour une étude attentive des cas de tumeur du tissu conjonctif.

### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Vu la grande diversité de sarcomes, leur évolution clinique peut être très variable: rapide et immédiate comme celle d'un cancer potentiellement mortel (la plupart des sarcomes d'Ewing) ou indolente, évoluant durant des décennies (comme la tumeur adipocytaire atypique, appelée aussi liposarcome bien différencié). La plupart des patients atteints d'un sarcome consultent parce qu'ils ont remarqué une tuméfaction, souvent non sensible, qui a gagné en volume au fil du temps. Pour les tumeurs des tissus mous des extrémités, il est important de noter que de nombreuses proliférations bénignes (par exemple les lipomes) ne sont pas facilement distinguées de tumeurs plus inquiétantes, voire de sarcomes franchement malins. Par conséquent, toute masse doit faire l'objet d'un diagnostic différentiel incluant la possibilité d'un sarcome.

La biopsie initiale ou l'abord chirurgical d'une lésion sarcomateuse est souvent la phase la plus importante; une biopsie mal orientée ou une intervention chirurgicale non optimale peut faire la différence entre une guérison avec conservation d'une fonction intacte du membre concerné et une récurrence avec nécessité d'amputation ou d'une nouvelle résection chirurgicale mutilante. Cette leçon a été apprise en premier lieu par des orthopédistes confrontés à des sarcomes osseux (ostéosarcomes), mais c'est également vrai pour les sarcomes des tissus mous. Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a élaboré, pour la pratique clinique, des lignes directrices de consensus qui mettent l'accent sur l'importance de la prise en charge par des experts dès qu'un sarcome est suspecté. La démarche diagnostique commence par un examen des zones anatomiques concernées au moyen de radiographies simples, de tomographie ou d'imagerie par résonance magnétique. Le but est de délimiter la zone anatomique de la tumeur et des tissus environnants, et d'établir une stadification systémique; en effet, les sarcomes peuvent se propager de manière définie dans des sites distaux comme le poumon ou le foie.

La décision de procéder à une biopsie diagnostique, avec une orientation optimale, est une question importante, et pour certaines lésions, renoncer à la biopsie et procéder directement à une exérèse chirurgicale bien planifiée peut être justifié. Le plus important est de poser un diagnostic correct et, à cette fin, il faut disposer d'une quantité suffisante de tissu prélevé au bon endroit et préparé de manière adéquate pour une analyse diagnostique optimale. Pour certaines tumeurs avec des marqueurs moléculaires pathognomoniques (la translocation entre les chromosomes X et 18, qui caractérise le sarcome synovial, ou la translocation équilibrée entre les

chromosomes 12 et 16, qui définit un liposarcome myxoïde et à cellules rondes), des analyses moléculaires comme le procédé FISH (*fluorescence in situ hybridization*) peuvent contribuer au diagnostic. De nouveaux sous-types moléculaires de sarcomes entrent chaque année dans la littérature histopathologique, ce qui renforce la nécessité de mises au point régulières par des experts en anatomopathologie des tumeurs des tissus mous et des os. Ces nouvelles catégories pourraient conduire à de nouvelles thérapies moléculaires ciblées. C'est particulièrement bien illustré par le développement rapide d'une thérapie efficace dirigée contre la cause physiopathologique principale des TSGI<sup>1</sup> (voir plus loin la section « Traitement »).

Le diagnostic d'une tumeur des tissus mous ou des os repose sur l'examen de la biopsie et le contexte clinique,

c'est-à-dire la localisation anatomique de la tumeur et ses caractéristiques en imagerie. Ces données contextuelles sont essentielles pour la distinction entre un sarcome primitif et la première manifestation d'une métastase de tumeur occulte primitive située ailleurs. Vu le large éventail de sarcomes, le diagnostic différentiel est vaste, en particulier, parce que de nombreuses modifications tissulaires bénignes peuvent imiter les sarcomes. Par exemple, il peut être très difficile pour un médecin inexpérimenté de distinguer la graisse normale d'un infiltrat inflammatoire ou d'un liposarcome. De même, certaines tumeurs fibroblastiques peuvent simuler une inflammation ou une cicatrice. Par conséquent, lorsque l'on suspecte une tumeur des tissus mous ou des os, il faut penser à de nombreuses autres possibilités diagnostiques.

## Traitement

Un élément essentiel est le caractère pluridisciplinaire de la prise en charge par des experts. La diversité des situations est tellement vaste qu'elles doivent être abordées de manière individuelle en fonction des caractéristiques de chaque patient : anatomie, comorbidité, état général et préférences personnelles. Ces critères doivent être pris en compte lors du choix des options thérapeutiques et de leur planification. Par conséquent, pratiquement tous les patients atteints de sarcome devraient être pris en charge par une équipe multidisciplinaire de spécialistes compétents dans les disciplines suivantes : oncologie chirurgicale et/ou orthopédique, radiothérapie, chirurgie reconstructrice, physiothérapie et réadaptation, et thérapies systémiques comme la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle, l'hormonothérapie, la thérapie moléculaire ciblée par des agents tels que les inhibiteurs de kinases, sans oublier le soutien psychosocial et les soins infirmiers spécialisés. Les sarcomes constituent un ensemble tellement complexe de maladies qu'il est raisonnable de faire appel à des centres universitaires non seulement pour le bien des patients, mais aussi pour celui du système des soins de santé en général. Obtenir l'opinion d'experts est donc extrêmement important pour les choix diagnostiques et thérapeutiques en cas de suspicion de sarcome.

Face à la plupart des tumeurs primitives localisées qui pourraient être un sarcome, il faut d'abord poser un diagnostic correct sans compromettre le pronostic ou une fonction par un prélèvement maladroit. La décision de biopsie doit être réfléchie, car pour certains petits sarcomes localisés, il vaut mieux envisager une exérèse chirurgicale définitive, après une stadification soignée et un examen des documents d'imagerie par des experts. En revanche, en cas de suspicion d'un sarcome localisé en profondeur, par exemple au sein d'un compartiment musculaire ou d'une lésion viscérale étendue, la biopsie est nécessaire pour confirmer la nature sarcomateuse de la tumeur et l'identification du sous-type histologique. Cela permet le choix entre une chimiothérapie initiale, appropriée pour une maladie hautement chimiosensible comme le sarcome d'Ewing, et une résection chirurgicale pour une tumeur moins chimiosensible comme le liposarcome différencié. L'opinion des experts varie sur l'utilité et le calendrier des compléments thérapeutiques à la résection chirurgicale, comme la radiothérapie ou la chimiothérapie cytotoxique systémique. Cette diversité d'opinions est illustrée

par la variété des options de traitement des sarcomes des extrémités que l'on peut trouver dans les directives émises par le NCCN.

En général, une résection chirurgicale, confiée à un expert, est le traitement de première intention pour les sarcomes localisés. Une chimiothérapie systémique préopératoire est la norme pour les formes les plus courantes d'ostéosarcome, ainsi que pour le sarcome d'Ewing et certains rhabdomyosarcomes. De nombreuses équipes d'experts favorisent la radiothérapie préopératoire pour certains sarcomes; l'irradiation d'une tumeur primitive volumineuse est moins agressive pour les tissus normaux environnants lorsqu'elle est appliquée en préopératoire plutôt qu'en postopératoire, mais c'est une question de préférence personnelle. Un essai randomisé de taille raisonnable a comparé les deux modes d'application de la radiothérapie, avant et après la résection, pour de grands sarcomes des extrémités. Dans cette étude canadienne, les résultats dans les deux groupes étaient assez semblables; on a cependant relevé une incidence plus élevée de complications sérieuses des plaies postopératoires chez les patients irradiés avant l'opération, mais chez eux, les résultats fonctionnels à long terme étaient légèrement plus favorables<sup>2</sup>. En raison de ces subtilités dans les résultats, la prise en charge d'un sarcome, qui repose essentiellement sur l'opinion d'experts et l'expérience personnelle, est rendue particulièrement difficile du fait de la grande diversité des sous-types et des manifestations cliniques de ce genre de tumeur.

De nombreux centres spécialisés dans le traitement des sarcomes sont en désaccord sur la valeur relative de la chimiothérapie cytotoxique, bien qu'il ne fasse aucun doute que la chimiothérapie a considérablement amélioré le taux de contrôle de la maladie et des taux de guérison de certains sous-types de sarcomes agressifs, tels que les ostéosarcomes de grade intermédiaire ou élevé, les sarcomes d'Ewing et les rhabdomyosarcomes. Pour les autres formes de sarcome d'origine osseuse (par exemple le chondrosarcome) ou des tissus mous (par exemple un léiomyosarcome, un sarcome synovial), il n'existe pas de preuve solide que la chimiothérapie systémique augmente les taux de guérison ou améliore les résultats cliniques à long terme, mais elle peut renforcer le contrôle local de la maladie et allonger la survie sans récurrence. C'est ce qui a conduit aux opinions divergentes; de nombreux experts estiment que le bénéfice d'une survie sans maladie plus longue justifie les risques

et la toxicité d'une chimiothérapie agressive, tandis que d'autres considèrent que de tels effets toxiques ne sont pas raisonnables sans une amélioration importante de la survie globale. Les résultats de séries limitées de thérapie adjuvante postopératoire sont souvent contradictoires en raison du petit nombre de patients dans les groupes comparés, ainsi que des critères divergents dans la sélection des patients, par exemple l'inclusion de personnes avec un faible risque de récurrence ou de décès par maladie métastatique. L'inclusion d'un pourcentage important de patients atteints d'un sarcome à faible risque dilue évidemment les résultats d'un traitement, même assez efficace, et peut rendre le résultat de l'étude négatif ; cette possibilité est restée un point de controverse inconciliable entre les centres spécialisés à travers les États-Unis et dans le monde.

Il est également important de reconnaître que le traitement peut varier radicalement selon le diagnostic histologique. Le meilleur exemple de cela est la TSGI, une forme de sarcome qui, dans plus de 95 % des cas, est causée par une signalisation aberrante passant par des tyrosine kinases. Une chimiothérapie systémique de routine est totalement inefficace contre cette maladie une fois qu'elle a métastasé ou qu'elle ne peut plus être résectionnée en raison d'une trop grande extension locale. Par la compréhension de la physiopathologie de la maladie et des « courts-circuits » dans la signalisation kinasique intracellulaire, il est désormais possible d'utiliser des médicaments ciblés, des inhibiteurs des tyrosine kinases (par exemple le mésylate d'imatinib, le malate de sunitinib), pour bloquer la signalisation anormalement activée de la cellule tumorale, ce qui aboutit à une régression remarquable de la tumeur et à son contrôle chez plus de 85 % des patients. Par conséquent, diagnostiquer correctement la TSGI est essentiel pour le choix de la thérapie appropriée, la sélection pouvant avoir des conséquences vitales pour les patients. Heureusement, les pathologistes sont de plus en plus en mesure de reconnaître ce sarcome défini sur la base de critères histopathologiques et moléculaires. Au cours de la dernière décennie, l'immunohistochimie pour détecter des antigènes tels que CD117 (récepteur Kit à activité de tyrosine kinase) et DOG1 (antigène membranaire assez spécifique des TSGI) ainsi que le génotypage de la tumeur par génétique moléculaire ont augmenté considérablement la précision du diagnostic de TSGI. L'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, a été approuvé par la Food and Drug Administration pour réduire le risque de récurrence après résection d'une TSGI à haut risque de rechute. Il est important de noter que les patients à faible risque de rechute n'ont pas tiré de bénéfices substantiels de l'imatinib comme adjuvant ; la plupart peuvent être guéris par la seule chirurgie confiée à un expert<sup>3</sup>. La TSGI est donc un exemple typique de sarcome pour lequel des décisions thérapeutiques essentielles doivent être prises sur la base à la fois d'un diagnostic adéquat et des données médicales les plus récentes.

Pour les sarcomes des tissus mous autres que les TSGI, la radiothérapie peut jouer un rôle important dans la prévention

des récurrences, en particulier pour les tumeurs qui se développent dans un membre. La radiothérapie peut également s'avérer utile à titre palliatif lorsque le sarcome ne peut pas être résectionné. Elle peut être étonnamment efficace contre certaines tumeurs comme les tumeurs desmoïdes. Cependant, les sarcomes après radiothérapie thérapeutique sont de plus en plus fréquents (par exemple après guérison d'un cancer du sein par radiothérapie), et une incidence accrue de sarcomes peu différenciés ou de sarcomes vasculaires a été observée chez des patients irradiés pour d'autres maladies.

Comme indiqué précédemment, la chimiothérapie cytotoxique traditionnelle est efficace contre certains sarcomes, surtout ceux qui touchent les enfants et adolescents, comme l'ostéosarcome, le sarcome d'Ewing et le rhabdomyosarcome ; elle augmente considérablement le contrôle et le taux de guérison. Elle semble être un peu moins efficace dans l'amélioration des taux de guérison à long terme de la plupart des autres formes de sarcomes des tissus mous et osseux, comme le liposarcome, le léiomyosarcome, le sarcome synovial et d'autres sous-types. Néanmoins, l'application appropriée de la chimiothérapie peut conduire à des réponses objectives chez certains patients ; elle peut contrôler une maladie métastatique et prolonger la survie sans progression. Les experts sont souvent en désaccord quant au choix d'une chimiothérapie combinée ou d'une monothérapie séquentielle sur la base de leurs efficacité et toxicité respectives. Chez les patients atteints d'un sarcome très agressif et très symptomatique, les cliniciens peuvent souhaiter ne pas trancher et choisir une chimiothérapie combinée, même si le risque de toxicité est plus grand, afin de contrôler rapidement la maladie, et même d'offrir une plus grande chance de régression de la tumeur. En revanche, chez les patients atteints de métastases asymptomatiques (par exemple un sarcome avec métastases pulmonaires indolentes et asymptomatiques), le choix optimal peut être un seul agent de chimiothérapie pour éviter la toxicité et maximiser le choix d'autres agents, qui ne seront utilisés qu'après la fin de l'activité du premier. Il n'existe pas de choix optimal pour tous les patients ; chaque situation clinique requiert une prise en charge individualisée fondée sur les détails propres à chaque cas et les préférences du patient. Pour les sarcomes métastatiques des tissus mous (autres que les TSGI), on ignore si la chimiothérapie améliore la survie globale, car on ne dispose pas de données définitives obtenues à partir d'essais menés avec rigueur sur des groupes correctement recrutés et randomisés, mais le scepticisme n'est pas justifié. Tous les experts s'accordent à dire que la complexité des essais, des maladies et des paramètres cliniques justifient la diversité des interprétations pour chaque patient. C'est ce qui explique les pratiques largement discordantes observées à travers le pays selon les consultants, l'expérience des cliniciens et les caractéristiques et préférences du patient.

## ● Pronostic

Comme dit précédemment, toute discussion à propos du pronostic sur l'ensemble des sarcomes est relativement inutile puisque ces tumeurs constituent un ensemble d'affections dont les évolutions naturelles sont très différentes. On estime qu'environ 50 % des patients atteints d'un sarcome localisé peuvent être guéris, et le risque

de récurrence est lié à des variables comme la taille de la tumeur, son emplacement, sa localisation plus ou moins profonde et son grade ; les tumeurs de bas grade ont un risque moindre de récurrence ou de métastase par rapport à celles de grade intermédiaire ou élevé. Pour les patients atteints d'un sarcome récidivant ou métastatique, le résultat dépend de nombreux facteurs, y compris le délai entre

le diagnostic initial et la première apparition de la maladie métastatique : un long intervalle sans maladie est associé à une survie plus longue, ce qui indique probablement que la tumeur prolifère plus lentement. Un autre facteur qui peut déterminer le résultat est le nombre de lésions métastatiques : il est possible que les métastases oligoclonales, avec peu de lésions, puissent être réséquées chirurgicalement, ce qui peut aboutir à une meilleure survie. Les progrès réalisés dans la chimiothérapie ciblée peuvent également contribuer à l'allongement de la survie, comme le montrent les améliorations spectaculaires dans le contrôle des TSGI et d'autres sarcomes dépendant des kinases comme le dermatofibrosarcome protubérant, et des cibles thérapeutiques plus récentes comme la tumeur osseuse à cellules géantes, la tumeur des cellules épithélioïdes péri-vasculaires (PECome, *perivascular epithelioid cell-oma*) et la tumeur ténosynoviale à cellules géantes. Une compréhension plus complète des signaux qui favorisent la transformation et la prolifération néoplasiques permettra certainement de modifier le cours des sarcomes.

La complexité des tumeurs et des sarcomes des tissus mous et des os égale celle des voies moléculaires et de leurs aberrations à l'origine de ces maladies. Pratiquement chaque mécanisme nosologique peut être associé à une certaine forme de tumeur des cellules mésenchymateuses. Une meilleure compréhension de la biologie du sarcome se traduit par une amélioration des résultats thérapeutiques, et cela peut contribuer à une meilleure compréhension de la physiopathologie d'autres maladies d'origine stromale, comme des affections fibrotiques (par exemple la fibrose pulmonaire interstitielle et des maladies fibrokystiques comme la lymphangiomatose). En conclusion, la prise en charge multidisciplinaire des sarcomes par des experts est essentielle à l'amélioration des résultats, et la recherche translationnelle et thérapeutique en cours offrira des dividendes sans commune mesure avec la relative faiblesse de l'incidence et de la prévalence de ces troubles néoplasiques des cellules mésenchymateuses.

## Références

1. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors : a meta-analysis of 1640 patients. *J Clin Oncol* 2010; **28** : 1247-53.
2. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, et al., Canadian Sarcoma Group, NCI Canada Clinical Trial Group Randomized Trial. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005; **75** : 48-53.
3. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Placebo-controlled randomized trial of adjuvant imatinib mesylate following the resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Lancet* 2009; **373** : 1097-104.

## Lectures suggérées

- Bannasch H, Eisenhardt SU, Grosu AL, et al. The diagnosis and treatment of soft tissue sarcomas of the limbs. *Dtsch Arztebl Int* 2011; **108** : 32-8. *Revue clinique avec un algorithme utile.*
- Casali PG, Blay JY, ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of experts. Soft tissue sarcomas : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; **21** : v198-203. *Directives de consensus.*
- Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment : an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; **11** : 942-9. *L'arrêt de l'imatinib a conduit à un haut risque de progression tumorale rapide.*
- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines for Soft Tissue Sarcoma and Gastrointestinal Stromal Tumor. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). *Des directives définitives de pratique clinique qui tiennent compte de la complexité de la prise en charge des sarcomes et proposent des algorithmes couvrant la présentation initiale, le diagnostic, le traitement de la maladie primitive, la surveillance et les soins en cas de maladie métastatique ou récidivante.*
- Sarcoma on Cancer. Net from the American Society of Clinical Oncology. <http://www.cancer.net/patient/Cancer+Types/Sarcoma>. *Informations sur les sarcomes fournies aux patients par la principale organisation professionnelle des oncologues.*
- Verweij J, Baker LH. Future treatment of soft tissue sarcomas will be driven by histological subtype and molecular aberrations. *Eur J Cancer* 2010; **46** : 863-8. *Revue mettant l'accent sur la nécessité d'un changement dans la prise en charge des sarcomes des tissus mous, un groupe très hétérogène de maladies qui ont souvent été étudiées et traitées comme si elles étaient toutes les mêmes.*

# Mélanome et autres cancers de la peau

Lynn Schuchter

(Chapitre 210, extrait de l'ouvrage Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition)

## Mélanome

### ● Épidémiologie

Selon les estimations actuelles, un diagnostic de mélanome est posé chez 1 homme sur 39 et chez 1 femme sur 58 au cours de leur vie. Chaque année aux États-Unis, environ 62 000 nouveaux cas de mélanome invasif sont détectés, et 8400 patients meurent de mélanome. L'incidence croissante est attribuée à l'augmentation de l'exposition au soleil, surtout en début de vie. Le mélanome est la principale cause de décès par maladie maligne cutanée, et représente 1 à 2 % de tous les décès par cancer aux États-Unis. Le mélanome affecte tous les groupes d'âge ; l'âge médian au diagnostic est de 50 ans. Le mélanome est essentiellement une maladie des Blancs, avec une très faible incidence chez les Afro-Américains, les Asiatiques et les Hispaniques.

### ● Physiopathologie

L'exposition au soleil, en particulier aux ultraviolets (UV), a été fortement impliquée comme facteur causal dans le développement du mélanome. La tumeur dérive de mélanocytes, qui sont principalement situés dans la couche basale de l'épiderme. Ces cellules utilisent l'enzyme tyrosinase pour synthétiser le pigment mélanique, qui sert à protéger contre les rayons UV. Dans le monde, l'incidence du mélanome chez les Blancs est corrélée inversement avec la latitude ; c'est-à-dire que la fréquence est plus élevée à proximité de l'équateur et moindre près des pôles.

### Facteurs de risque

Les facteurs de risque pour le mélanome sont : des antécédents familiaux de mélanome, un mélanome antérieur ou un cancer de la peau autre que le mélanome, une prédisposition génétique et l'exposition solaire. Le mélanome est plus fréquent chez les personnes qui ont un teint clair, des cheveux blonds ou roux, des yeux bleus et des taches de rousseur et qui ont tendance à brûler plutôt qu'à bronzer. Le

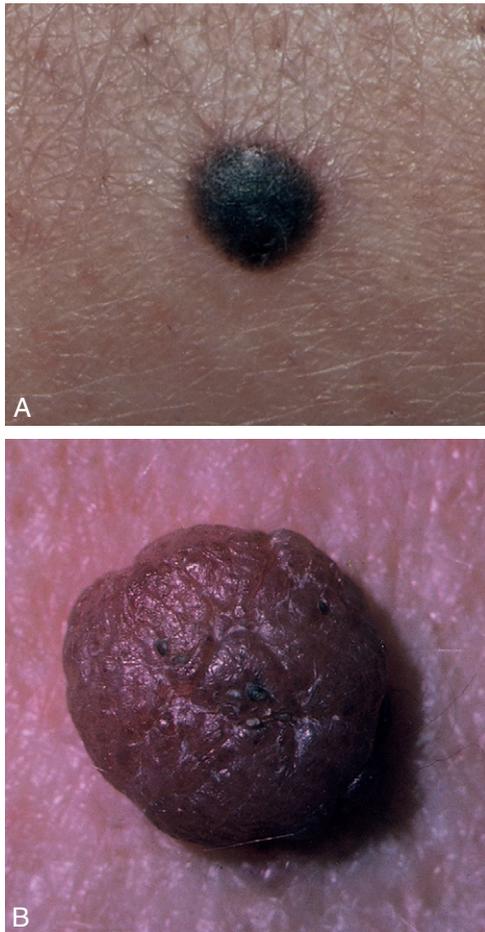
mode d'exposition au soleil peut aussi être important ; une exposition intermittente intense, plutôt qu'une exposition à long terme, constitue un risque plus élevé.

Les personnes ayant grand nombre de nævus, qu'ils soient typiques, bénins, atypiques ou dysplasiques (fig. 29-1 et 29-2), ont également un risque accru de mélanome. Les atypiques ou les dysplasiques sont des précurseurs de mélanome et servent de marqueurs d'augmentation du risque. Par exemple, les individus avec des nævus dysplasiques courent un risque de 6 % de développer durant leur vie un mélanome, et ce risque atteint 80 % chez les sujets qui sont porteurs de nævus dysplasiques et qui ont des antécédents familiaux de mélanome.

### Génétique

Environ 10 % des patients atteints de mélanome ont des antécédents familiaux de mélanome. Plusieurs locus chromosomiques déterminent la susceptibilité au mélanome ; le plus important est *p16/CDKN2A*, un gène localisé sur le chromosome 9p21. Ce gène code un membre d'une classe de molécules qui jouent un rôle central dans la régulation du cycle cellulaire. Parmi les membres des familles sujettes au mélanome, 25 à 40 % présentent des mutations de ce gène. Le risque de développer un mélanome cutané chez un individu qui est porteur de *CDKN2A* se situe entre 30 et 90 % jusqu'à l'âge de 80 ans et varie selon la localisation géographique. Des tests révélateurs des mutations dans le locus *p16/CDKN2A* sont disponibles dans le commerce, mais leur utilité clinique n'a pas encore été démontrée. La variabilité génétique du récepteur de la mélanocortine-1 (*MC1R*, pour *melanocortin-1 receptor*) joue un rôle clé dans la pigmentation de la peau et des cheveux, et a été récemment impliqué dans la prédisposition au mélanome.

Les mutations somatiques dans le mélanome primitif et métastatique concernent principalement la voie de la MAP-kinase (*mitogen activated protein kinase*). Environ 40 % des mélanomes ont des mutations activatrices de *B-RAF*, et 10 à 15 % sont liés à une mutation de *N-RAS*. Des études

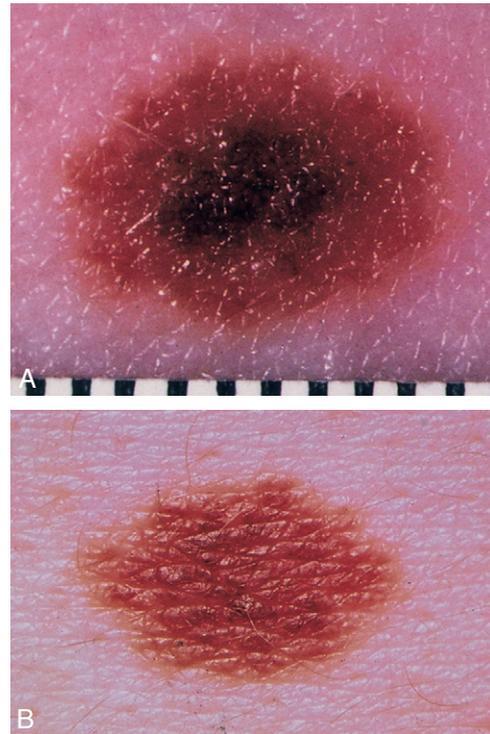


**Fig. 29-1. Nævus.** A. Nævus bénin commun. B. Nævus dermique.

récentes ont montré que le mélanome des muqueuses, de la peau acrale, ou des extrémités (plantas des pieds, paumes des mains), et de la peau endommagée par une exposition chronique au soleil (mélanome de Dubreuilh ou LMM pour *lentigo malignant melanoma*) présente des mutations fréquentes de *c-kit*. Ainsi, des altérations génétiques distinctes sont observées dans les mélanomes primitifs selon leur localisation anatomique et l'étendue de l'exposition solaire. La découverte de mutations somatiques dans le mélanome et de leur association à des anomalies dans des voies de transduction du signal a tracé des pistes pour le développement de thérapies moléculaires ciblées pour les patients atteints de mélanome avancé.

### ● Manifestations cliniques

La détection et l'identification précoces du mélanome sont essentielles pour améliorer la survie. Au début, un mélanome se manifeste par une lésion pigmentée. En général, il s'agit d'un changement dans la forme, la couleur ou la surface d'un grain de beauté; la plupart des patients signalent, en effet, l'existence d'un nævus sur le site où se développe le mélanome. Des démangeaisons, une sensation de brûlure ou une douleur dans une lésion pigmentée devraient augmenter les soupçons, bien que souvent les mélanomes n'entraînent pas de gêne locale. Un saignement et une ulcération sont des



**Fig. 29-2. Nævus dysplasiques.** A. et B. Exemples de nævus dysplasiques.

signes de mélanome plus avancé. La plupart des mélanomes sont bruns avec diverses nuances, mais ils peuvent être noirs, bleus ou roses. Les critères d'identification d'un mélanome sont rappelés par les lettres ABCDE pour asymétrie, irrégularité des bords (*border irregularity*), variation de couleur (*color variation*), diamètre supérieur à 6 mm, évolution ou changement dans une lésion cutanée.

Le mélanome cutané a été divisé en quatre sous-types. Le mélanome superficiel extensif, qui représente 70 % des mélanomes, peut survenir dans n'importe quel site anatomique (fig. 29-3). Le mélanome de Dubreuilh, qui représente 4 à 10 % des mélanomes, tend à se développer plus fréquemment sur une peau exposée chroniquement au soleil chez des patients âgés, souvent sur la tête et le cou (fig. 29-4); il apparaît comme une lésion maculaire (plate) qui se développe à partir d'un lentigo malin. Le mélanome nodulaire (fig. 29-5) représente 15 à 30 % des mélanomes et se manifeste comme une lésion surélevée ou polypoïde qui s'agrandit rapidement, souvent de couleur bleue ou noire. Pour les mélanomes nodulaires, la règle ABCDE n'est pas toujours fidèlement respectée. Le mélanome lentigineux acral se manifeste sous forme d'une lésion nodulaire ou plate de pigmentation foncée, localisée sur la paume des mains ou sur la plante des pieds, parfois sous un ongle; le soleil ne semble pas jouer un rôle causal dans ce type de mélanome. Le sous-type histologique n'est pas directement corrélé avec le comportement clinique. Cependant, des données récentes suggèrent que le sous-type histologique peut être associé à des anomalies génétiques spécifiques.

Les mélanomes oculaires se développent à partir de la couche pigmentée de l'œil. Le mélanome de l'uvéa est la tumeur maligne intraoculaire la plus fréquente de l'adulte.

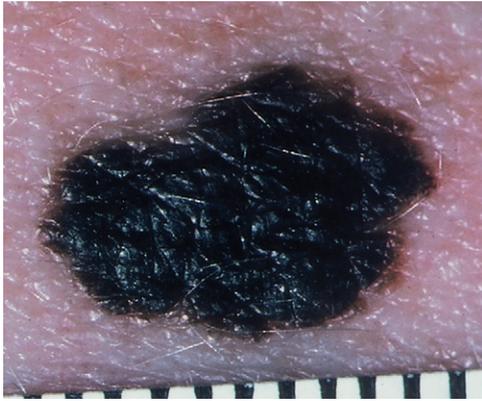


Fig. 29-3. Mélanome à extension superficielle.



Fig. 29-4. Mélanome de Dubreuilh, lentigo malin ou LMM (*lentigo maligna melanoma*).



Fig. 29-5. Mélanome nodulaire. (Source : *Internal Medicine for Clerkship Students. American College of Physicians, 2006.*)

Les mélanomes peuvent aussi survenir à partir de sites non cutanés, comme la muqueuse du tractus gastro-intestinal, la région anorectale, l'appareil génito-urinaire ainsi que la muqueuse nasale et du nasopharynx. Les mélanomes de la vulve et du vagin sont relativement rares. En général, les

mélanomes muqueux sont diagnostiqués à un stade plus avancé de la maladie. Le traitement est essentiellement chirurgical.

### ● Diagnostic

Toute lésion cutanée évocatrice d'un mélanome doit faire l'objet d'une biopsie par excision complète, avec une marge de peau normale de 1 à 2 mm et une partie de graisse sous-cutanée. Une biopsie par incision peut être nécessaire pour les lésions trop grandes pour être excisées complètement. Des biopsies superficielles au rasoir, un curetage, la cryochirurgie, le laser et l'électrodessiccation sont contre-indiqués en cas de lésions évocatrices de mélanome. Les lésions qui peuvent être confondues avec un mélanome sont : un nævus bleu, un carcinome basocellulaire pigmenté, une kératose séborrhéique et un hémangiome (tableau 29-1).

### Facteurs pronostiques

Comme pour la plupart des cancers, le pronostic d'un mélanome dépend du stade et de l'étendue de la maladie au moment du diagnostic. Pour un mélanome localisé, le facteur pronostique le plus important est l'implication des ganglions lymphatiques régionaux. Quant au facteur pronostique lié à la tumeur primitive, le plus important est la profondeur de l'invasion (épaisseur de Breslow), qui est mesurée en millimètres à partir de la couche externe de l'épiderme jusqu'au derme sous-jacent. Une épaisseur croissante est associée à un risque accru de récurrence, d'implication des ganglions régionaux et de mort à cause du mélanome. Les patients dont le mélanome a moins de 1 mm d'épaisseur ont un taux de survie à 10 ans d'environ 80 à 90 %, alors que ce taux est ramené à 40 à 50 % lorsque l'épaisseur est supérieure à 4 mm. D'autres facteurs de mauvais pronostic lié au mélanome primitif comprennent la présence d'une ulcération, le caractère plus étendu de l'invasion (niveau de Clark), un taux mitotique élevé et la présence de satellites microscopiques. L'implication de ganglions régionaux (stade III) a un impact majeur sur la survie, avec des taux de survie à 5 ans allant de 20 à 70 %, selon le nombre de ganglions lymphatiques atteints. Le pronostic des mélanomes semble meilleur lorsqu'ils se développent sur un membre ; il tend également à être plus favorable chez les femmes que chez les hommes.

### Système de stadification pour le mélanome

La stadification et le pronostic du mélanome sont fondés sur le système TNM, qui a été mis à jour en 2009 et dans lequel T désigne la tumeur, N les ganglions (ou nœuds) et M les métastases. Les stades I et II indiquent un mélanome primitif cliniquement localisé ; le stade III signifie une implication régionale (ganglions lymphatiques ou métastases en transit) ; le stade IV correspond à une maladie métastatique au-delà des ganglions lymphatiques régionaux, par exemple dans les poumons, le foie ou le cerveau.

### Évaluation des patients

L'évaluation initiale d'un patient présentant un mélanome comprend une anamnèse portant sur les antécédents personnels et familiaux, un examen de toute la peau et la palpation des ganglions lymphatiques régionaux (drainage). L'objectif est l'identification des facteurs de risque et la

Tableau 29-1 Caractéristiques cliniques des nævus communs, des nævus dysplasiques et des mélanomes

Maladie	Caractéristiques
Nævus acquis communs (grains de beauté)	Ceux-ci sont en général petits, plats et ronds; le bord est régulier, lisse et bien défini; la couleur est homogène, généralement pas plus de deux tons de brun; n'importe quel site peut être touché; lésions habituellement < 6 mm.
Nævus dysplasiques (grains de beauté atypiques)	Ils se développent principalement sur le tronc, sont souvent volumineux, généralement > 5 mm, avec un composant plat; le bord est typiquement flou et mal défini. La forme peut être ronde, ovale ou informe. La couleur est habituellement brune, mais parfois avec des taches brun foncé, roses ou beiges. Certaines personnes n'ont que 1 à 5 grains de beauté, d'autres plus de 100.
Mélanome	Le bord est plus irrégulier; les lésions sont en général plus grandes, souvent > 6 mm; une hétérogénéité importante de couleur est à noter : ocre brun, brun foncé, noir, rose, rouge, gris, bleu ou blanc.

détection de signes ou de symptômes de métastases, de nævus dysplasiques et de mélanomes supplémentaires. Il revient au médecin de juger de l'utilité d'une radiographie du thorax et des dosages des enzymes hépatiques. Au moment du diagnostic, la plupart des patients atteints de mélanome n'ont pas de métastases; par conséquent, des investigations approfondies au moyen de la tomодensitométrie (TDM) pour rechercher des métastases à distance ont un rendement extrêmement faible et ne sont pas indiquées chez les patients asymptomatiques. En revanche, chez les patients dont le mélanome primitif a une épaisseur supérieure à 4 mm ou a envahi des ganglions, le risque de métastases à distance est élevé et, dès lors, une stadification approfondie au moyen de la TDM ou de la tomographie par émission de positons (TEP) est justifiée.

## Traitement

### Mélanome primitif

Une fois que le mélanome est diagnostiqué, le traitement standard est l'exérèse chirurgicale. Plusieurs études prospectives randomisées ont été menées pour définir la chirurgie optimale pour le mélanome primitif<sup>1</sup>. L'étendue de la chirurgie dépend de l'épaisseur du mélanome primitif. De grandes exérèses chirurgicales ne sont plus nécessaires et une simple suture peut en général suivre les exérèses les plus larges. Pour un mélanome in situ, une marge de 0,5 cm de peau cliniquement normale est suffisante. Pour les mélanomes de moins de 1 mm d'épaisseur, une marge de 1 cm est recommandée. Si l'épaisseur est comprise entre 1 et 4 mm, la marge devrait atteindre 1 à 2 cm. Pour les mélanomes d'épaisseur supérieure à 4 mm, elle sera d'au moins 2 cm. Dans les zones esthétiquement sensibles (visage) ou dans des zones anatomiquement difficiles (oreille, mains), il peut être difficile d'atteindre la marge désirée, mais dans la mesure du possible, une marge d'au moins 1 cm devrait être réalisée.

### Ganglions lymphatiques régionaux

#### Ganglions régionaux cliniquement normaux

Chez environ 10 à 20 % des patients qui n'ont pas d'implication ganglionnaire cliniquement apparente, des ganglions lymphatiques contiennent des micrométastases occultes. Ce risque d'atteinte occulte augmente avec l'épaisseur de la tumeur. Les résultats d'essais randomisés n'ont pas montré un bénéfice de survie après dissection ganglionnaire sélective ou

prophylactique chez des patients ayant des ganglions cliniquement négatifs.

La biopsie du ganglion sentinelle (GS) est une technique qui permet de contrôler la présence de métastases microscopiques dans les ganglions régionaux. Le concept de base est qu'une région cutanée donnée est drainée dans un premier ganglion à l'entrée du groupe régional par des vaisseaux lymphatiques afférents. La technique consiste à injecter un colorant bleu (bleu isosulfan) ou un colloïde radiomarqué, ou les deux, dans le site primitif du mélanome. Lorsque les deux marqueurs sont combinés, un GS peut être identifié dans 98 % des cas; la biopsie de ce ganglion détermine avec précision si les cellules de mélanome ont métastasé dans ce groupe ganglionnaire particulier. La technique du GS peut également susciter un examen histologique plus large des ganglions, car les quantités de matériel soumises à l'anatomopathologiste sont limitées.

La biopsie du GS, en identifiant tôt des métastases, entraîne une lymphadénectomie précoce<sup>2</sup>. La probabilité de détecter un mélanome dans le GS augmente avec l'épaisseur de la tumeur primitive, ce qui permet la sélection des patients susceptibles de bénéficier du procédé. La biopsie du GS est recommandée lorsque le mélanome a une épaisseur de 1 mm ou plus. L'application du procédé lorsque la tumeur fait moins de 1 mm est controversée. La biopsie du GS est généralement effectuée en même temps que l'exérèse large de la tumeur primitive. Si le GS est négatif, la résection des autres ganglions n'est pas requise. Si le GS est positif, le curage ganglionnaire complet reste le geste chirurgical indiqué. La biopsie du GS est un outil de stadification utile, mais son impact sur la survie globale des patients est incertain.

#### Ganglions régionaux cliniquement apparents

Une lymphadénectomie chirurgicale (thérapeutique) est le traitement préféré en cas d'implication ganglionnaire régionale prouvée par une cytologie positive (cytoponction) ou par histopathologie. L'objectif est d'assurer une survie sans maladie à long terme et de réduire la morbidité locale liée à l'hypertrophie des ganglions.

#### Traitement adjuvant

Un traitement adjuvant postopératoire peut être envisagé chez les patients à haut risque de récurrence (mélanome  $\geq$  4 mm d'épaisseur ou envahissement ganglionnaire). Le risque pour ces patients de mourir de mélanome est de 25 à 75 %. Les options de traitement adjuvant se limitent à l'interféron- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), à la participation à un essai clinique ou à l'observation. L'IFN- $\alpha$  à forte dose est le seul traitement adjuvant approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis pour les

patients atteints de mélanome. Les essais cliniques randomisés ont montré que le traitement par l'IFN- $\alpha$  peut prolonger la survie sans maladie, mais sans améliorer la survie globale<sup>3</sup>. Le traitement est administré pendant 1 an et provoque des effets secondaires importants, qui nécessitent une surveillance étroite. Des doses intermédiaires et faibles d'IFN- $\alpha$  ainsi que l'IFN- $\alpha$  pégylé ont également été évaluées dans une série d'essais cliniques. Ces schémas thérapeutiques ne sont pas considérés comme habituels aux États-Unis, mais sont appliqués en Europe. De nombreuses études de vaccins sont en cours, mais sont encore considérées comme expérimentales.

#### Traitement du mélanome avancé (stade IV)

Le traitement d'un patient atteint de mélanome métastatique fait surtout appel aux soins palliatifs. Rien n'indique que le traitement du mélanome métastatique ait un impact sur la survie, qui varie de 5 à 11 mois, avec une médiane de 8,5 mois. Les options thérapeutiques sont les suivantes : résection chirurgicale des métastases solitaires, dacarbazine ou témozolomide (version orale de la dacarbazine) en monothérapie, chimiothérapie combinée, immunothérapie (vaccins, interleukine-2, interféron) ou immunothérapie combinée. Le mélanome peut métastaser dans pratiquement tous les organes, en particulier le poumon, la peau, le foie et le cerveau.

La découverte de mutations génétiques somatiques dans le mélanome a fourni des pistes pour le développement de thérapies moléculaires ciblées. La voie des MAP kinases, qui est activée dans la plupart des mélanomes en raison de mutations dans *BRAF*, *NRAS* et *c-kit*, a fait l'objet de la plupart des études cliniques des inhibiteurs de la transduction du signal (kinase). Le PLX4032 est un inhibiteur puissant et spécifique du gène *BRAF* chez les patients atteints d'un mélanome métastatique avec la mutation V600E *BRAF*. Dans un essai de phase I de cet inhibiteur, le taux de réponse était de près de 80 % et la survie médiane sans progression a été estimée à au moins 7 mois. Des résultats récents et préliminaires montrent également que l'imatinib peut induire une régression chez les patients dont le mélanome dépend de mutations de *KIT*.

De nouvelles immunothérapies sont actuellement testées chez des patients atteints de mélanome avancé. Des résultats encourageants ont été rapportés avec l'ipilimumab, qui bloque

CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*) chez les patients atteints de mélanome métastatique<sup>4</sup>. (CTLA-4 est une protéine de membrane qui inhibe l'activité des lymphocytes T cytotoxiques et qui est également présente à la surface des lymphocytes T régulateurs [NdT].)

#### Surveillance et suivi

Les patients doivent être informés sur les caractéristiques cliniques du mélanome, l'importance de la protection contre les rayons du soleil et la pratique de l'auto-examen mensuel de la peau. Le suivi régulier des patients comporte la recherche de récurrence locale ou régionale, de métastases à distance et d'un autre mélanome primitif. L'intensité de la surveillance et l'ampleur des investigations sont influencées par le risque de récurrence; les visites de suivi seront donc plus fréquentes pour les patients dont la tumeur était plus épaisse ou avait envahi des ganglions.

Pour les patients à faible risque de mélanome ( $\leq 1$  mm), les contrôles sont effectués tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans. Pour les patients à haut risque, les directives recommandent une évaluation tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans. Après 5 ans, les patients sont contrôlés une fois par an. Les patients sont généralement suivis pendant 10 ans. Cependant, un examen dermatologique à répéter durant toute la vie est conseillé, en particulier aux patients atteints de nævus dysplasiques ou ayant des antécédents familiaux de mélanome. En général, chaque visite doit comporter une anamnèse et un examen physique; quant aux examens complémentaires, comme des analyses de laboratoire, une radiographie thoracique ou d'autres études d'imagerie, il revient au médecin traitant d'en juger l'utilité. Puisqu'au moins 3 % des patients développent un mélanome cutané primitif supplémentaire dans les 3 ans, l'examen cutané doit être particulièrement minutieux, tout comme la palpation des aires ganglionnaires régionales, en particulier chez les patients qui n'ont pas subi de résection ganglionnaire. Pour le reste de l'examen, il faut garder à l'esprit la fréquence des métastases dans les poumons, le foie et le cerveau. Les investigations de suivi peuvent inclure un hémogramme complet et une biochimie sanguine avec, notamment, un dosage des enzymes hépatiques. Un taux élevé de lactate déshydrogénase est un signe de mélanome métastatique.

### ● Prévention

Les mesures les plus importantes pour éviter le mélanome sont la réduction de l'exposition excessive au soleil, surtout à midi, et la protection contre les coups de soleil. Les produits de protection solaire avec un facteur de protection de 15 ou plus et des vêtements protecteurs sont recommandés; un essai randomisé a montré que l'utilisation régulière d'écran solaire a réduit l'incidence du mélanome de 50 % et du mélanome invasif de 75 %<sup>5</sup>. Les écrans solaires bloquent principalement les rayons UVB, qui sont considérés comme étant la cause principale des cancers cutanés. Les nouveaux produits de protection solaire bloquent aussi les rayons UVA, qui peuvent contribuer au risque de mélanome.

L'utilité du dépistage du cancer de la peau, que ce soit par le sujet lui-même ou par du personnel de santé, est controversée. De nombreux experts de la santé publique ne recommandent pas le dépistage pour les adultes dans la population en généré-

ral, mais certaines organisations le font. Sur la base du type et du nombre de nævus, des antécédents familiaux de mélanome, d'un mélanome antérieur et des antécédents de graves coups de soleil, les médecins peuvent identifier les patients qui courent un risque élevé de mélanome et qui pourraient bénéficier d'un programme de dépistage. Dans plusieurs études de population, le dépistage a détecté des mélanomes à un stade plus précoce et donc curable. Les médecins, le personnel de santé en général et le grand public devraient être informés sur les signes précoces du mélanome et la nécessité de biopsie immédiate en cas de lésion pigmentée suspecte.

Les patients atteints de nævus atypiques (voir fig. 29-2), en particulier s'ils ont des antécédents familiaux de mélanome, doivent se soumettre à une surveillance dermatologique régulière. Les examens cutanés, répétés tous les 6 à 12 mois, devraient s'accompagner systématiquement de photographies des lésions.

Des études récentes ont porté sur l'impact des taux de vitamine D sur le risque de mélanome, et les résultats sont contradictoires. Les avantages potentiels de la vitamine D sur la santé continuent à être évalués, à la fois en termes de prévention et de risque du mélanome.

## Cancers basocellulaires et carcinomes épidermoïdes

Les cancers cutanés non mélanocytaires, à savoir le cancer basocellulaire [CBC] et le carcinome épidermoïde [CE] sont les tumeurs malignes les plus fréquentes aux États-Unis. Bien que les statistiques nationales soient imprécises, on estime que 900 000 à 1 200 000 cancers cutanés non mélanocytaires sont diagnostiqués chaque année aux États-Unis. Le CE représente 20 %, et la plupart des autres sont des CBC. Le CE est associé à un taux absolu de mortalité plus élevé ; aux États-Unis, cette tumeur serait responsable de la plupart des 2300 décès annuels par cancer de la peau autre que le mélanome.

### ● Épidémiologie

Globalement, l'incidence des cancers cutanés augmente en raison de l'exposition croissante au soleil liée aux loisirs, de l'espérance de vie plus longue et de l'appauvrissement de la couche d'ozone. Plus de 99 % des cancers cutanés non mélanocytaires se développent chez les Blancs. Ces cancers de la peau sont plus fréquemment observés chez les sujets âgés, surtout s'ils ont la peau claire et s'ils ont été exposés de manière chronique au soleil. Cependant, les cancers cutanés non mélanocytaires s'observent de plus en plus chez des personnes jeunes, même à partir de la trentaine. Le risque à vie de développer un CBC est de 30 %.

### ● Physiopathologie

Le CBC dérive d'une cellule souche pluripotente dans la peau. Des mutations acquises dans le gène *patched 1* (*PTCH1*), un gène suppresseur de tumeur dans la voie de signalisation hedgehog, ont été identifiées dans les cas de CBC sporadique. Ce type de cancer est également associé à des mutations des gènes codant p53 et ras.

Le CE est une maladie maligne des kératinocytes épidermiques. Beaucoup de ces cancers dérivent de kératoses actiniques, qui sont des papules rugueuses, squameuses et souvent érythémateuses ; elles sont cependant identifiées plus fréquemment à la palpation qu'à l'examen visuel. La probabilité estimée de transformation des kératoses actiniques en CE va de 0,025 % à 20 %. Des mutations dans le gène codant la protéine p53 et dans l'oncogène RAS ont été trouvées tant dans les kératoses actiniques que dans les CE. Des mutations de *p16* ont également été signalées dans les CE.

### Facteurs de risque

Le facteur de risque le plus important est l'exposition aux rayons UV du soleil. L'association la plus clairement établie est avec les UVB, mais des données de plus en plus convaincantes indiquent que les UVA sont également cancérigènes. Les différents types de cancer de la peau dépendent des modalités de l'exposition au soleil. En général, le CE est

favorisé par une exposition cumulée au soleil et se développe le plus souvent dans les zones les plus exposées (par exemple le visage, le dos des mains et les avant-bras). Une exposition intense au soleil mais intermittente, en particulier durant l'enfance, augmente le risque surtout de CBC. Les personnes qui ont la peau et les yeux clairs, les cheveux roux, une tendance à brûler plutôt qu'à bronzer et des antécédents de coups de soleil graves courent un risque accru de cancers cutanés non mélanocytaires. D'autres facteurs de risque, principalement pour le CE, sont notamment l'exposition chronique à l'arsenic, la radiothérapie, les maladies chroniques inflammatoires de la peau, le traitement du psoriasis et d'autres maladies par le psoralène et les UVA (PUVA) ainsi que l'immunosuppression. La plupart des cas de patients afro-américains sont liés à des cicatrices ou des brûlures plutôt qu'à l'exposition aux UV. L'infection au papillomavirus humain a également été impliquée dans certains CE, en particulier dans l'épidermodysplasie verruciforme, une maladie autosomique dominante.

Le CBC peut être associé à plusieurs affections, notamment au syndrome du nævus basocellulaire (aussi appelé nævomatose basocellulaire ou syndrome de Gorlin), à l'albinisme et au xeroderma pigmentosum. Le syndrome du nævus basocellulaire est une maladie rare de transmission autosomique dominante causée par des mutations germinales du gène *patched* (*PTCH*).

### ● Manifestations cliniques

#### Carcinome basocellulaire

Environ 90 % des CBC se développent dans des zones exposées au soleil comme le visage, le cou, les oreilles, le cuir chevelu et les bras. Le nez est le site le plus commun. Le CBC typique apparaît comme une papule translucide, de couleur chair ou rosée, luisante, à croissance lente, avec des télangiectasies et un bord surélevé et perlé (fig. 29-6). Comme la tumeur se développe, le centre peut s'ulcérer et saigner, mais cela n'entraîne généralement pas de douleur ni de sensibilité. Le CBC métastase rarement et généralement divers traitements peuvent le guérir. Bien que le taux de mortalité soit faible, ces cancers peuvent entraîner une morbidité importante en raison d'une croissance invasive locale aboutissant à une défiguration avec destruction cutanée, osseuse et cartilagineuse. Des patients à un stade avancé de CBC participent actuellement à des essais



Fig. 29-6. Cancer basocellulaire.

cliniques d'inhibiteurs de la voie hedgehog ; les premiers résultats ont montré que ces agents exerçaient une activité clinique très encourageante.

### Carcinome épidermoïde

Ce type de cancer de la peau apparaît généralement sur des zones cutanées fortement endommagées par le soleil. Les sites les plus communs sont la tête ou le cou, le dos, les avant-bras et le dos de la main. Cliniquement, le CE se développe comme une papule distincte, érythémateuse, squameuse sur une base indurée ; celle-ci peut se développer sur une peau d'apparence normale ou sur une kératose actinique (fig. 29-7). Au cours de sa croissance, la lésion peut s'ulcérer, susciter des démangeaisons, de la douleur ou saigner. Le kératoacanthome est une variante caractérisée par une croissance rapide et une apparence cratéri-forme avec un bouchon central. La maladie de Bowen, ou carcinome épidermoïde in situ, se manifeste sous forme d'une plaque érythémateuse, squameuse, nettement délimitée.

Non traité, le CE peut causer une importante destruction locale. Cependant, contrairement au CBC, le CE comporte un risque de 0,5 à 5 % de métastases. Les lésions à haut risque sont celles qui dépassent 2 cm, sont moyennement ou peu différenciées, ont une implication périneurale ou sont situées sur l'oreille ou la lèvre, se développent dans des cicatrices ou surviennent chez des patients immunodéprimés. La plupart des métastases migrent dans les ganglions lymphatiques régionaux, mais elles peuvent également gagner les poumons, le foie, le cerveau, la peau ou les os. Pour les patients avec métastases ganglionnaires, la survie à 5 ans est inférieure à 50 %.

### ● Diagnostic

Le diagnostic du CBC et du CE est souvent soupçonné par la seule inspection, mais une confirmation histologique est généralement indiquée. Une biopsie par rasage ou au pinceau est acceptable. Si la technique du rasage est utilisée, il faut s'assurer que la base de la lésion est incluse.



Fig. 29-7. Carcinome épidermoïde cutané.

## Traitement

### Carcinome basocellulaire

Les CBC sont classés comme étant à risque faible ou élevé, en fonction de leurs caractéristiques cliniques, de leur emplacement et de leur histologie. Les options de traitement comprennent la cryothérapie (azote liquide), l'électrochirurgie (curetage avec électrocoagulation), un traitement topique (par exemple le 5-fluorouracile, la thérapie photodynamique ou l'imiquimod), l'exérèse chirurgicale, la chirurgie de Mohs, ou la radiothérapie. La microchirurgie de Mohs doit être envisagée pour les cas de récurrences ; les formes microscopiquement agressives, telles que le sous-type morphéiforme ; les lésions dont le plus grand diamètre dépasse 2 cm ; et les tumeurs de l'oreille, des paupières, du nez, des sillons nasogéniens et des lèvres. Le taux de guérison pour le CBC se situe entre 90 et 99 %.

### Carcinome épidermoïde

Comme le CBC, le CE peut également être traité par une exérèse chirurgicale traditionnelle ou par la chirurgie de Mohs, la cryothérapie, les thérapies topiques et la radiothérapie. Le traitement topique au 5-fluorouracile ou à l'imiquimod et la thérapie photodynamique sont utiles pour les cancers épidermoïdes in situ. Pour traiter un patient donné de manière optimale, il faut tenir compte de la probabilité des récurrences ou des métastases potentielles, des critères esthétiques et de l'expertise du spécialiste.

La chirurgie micrographique de Mohs assure le plus faible taux de récurrence, avec des taux de guérison supérieurs à 90 %. Elle est particulièrement utile pour les tumeurs récidivantes ou des lésions qui présentent un risque accru de métastases.

### Suivi

Les patients atteints de CBC et de CE requièrent un suivi continu afin que les récurrences locales et d'éventuels nouveaux cancers cutanés soient détectés. La probabilité de développement d'un deuxième CBC ou CE a été estimée à 15 % sur 3 ans. Ces patients courent aussi un risque accru de développer un mélanome cutané. Informer le patient sur les facteurs de risque à éviter (par exemple l'exposition au soleil) est un élément important du suivi.

### ● Prévention

Les mesures préventives principales consistent à réduire l'exposition au soleil à long terme. Les écrans solaires avec un facteur de protection de 15 ou plus, en particulier durant l'enfance, et des vêtements protecteurs (par exemple un chapeau à larges bords) doivent être recommandés au public et aux patients. Il convient aussi d'éviter les salons de bronzage et de réduire au minimum l'exposition en plein soleil, surtout à midi. L'amincissement de la couche d'ozone pourrait contribuer à un accroissement de l'intensité des rayons UV et, dès lors, à une augmentation de l'incidence des cancers de la peau non mélanocytaires. À l'heure actuelle, rien n'indique que l'examen de la peau du corps entier est efficace pour réduire la mortalité ou la morbidité des cancers de la peau non mélanocytaires.

## Références

1. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; **350** : 757–66.
2. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; **355** : 1307–17.
3. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma : final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; **372** : 117–26.
4. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; **363** : 711–23.
5. Green AC, Williams GM, Logan V, et al. Reduced melanoma after regular sunscreen use : randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011; **29** : 257–63.

## Lectures suggérées

- Bower MR, Scoggins CR, Martin 2nd RC, et al. Second primary melanomas : incidence and outcome. *Am Surg* 2010; **76** : 675–81. Environ 2 % des patients ont développé un second mélanome primitif durant un suivi médian de 5,5 ans.
- Lin JS, Eder M, Weinmann S. Behavioral counseling to prevent skin cancer : a systematic review for the U.S. Preventive Services task force. *Ann Intern Med* 2011; **154** : 190–201. Directives de consensus quant aux moyens de se protéger du soleil.
- Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010; **375** : 673–85. Revue concise des progrès récents.

# Cancer d'origine primitive inconnue

John D. Hainsworth et Anthony F. Greco

(Chapitre 211, extrait de l'ouvrage *Goldman's Cecil Medicine*, 24<sup>th</sup> édition)

## ● Définition

Les premiers signes ou symptômes de cancer sont souvent la conséquence de métastases viscérales ou ganglionnaires. Chez la plupart de ces patients, on réussit à identifier la tumeur primitive par une évaluation clinique de routine comprenant une anamnèse approfondie, un examen physique, un hémogramme complet, des analyses biochimiques de dépistage et des investigations radiologiques dirigées en fonction de symptômes ou de signes spécifiques. Lorsque cette évaluation clinique de routine ne parvient pas à localiser la tumeur primitive, le cancer est dit d'origine primitive inconnue. Une évaluation plus poussée, clinique et anatomopathologique, ne réussit à identifier le site primitif que chez quelques malades, et au cours de leur évolution clinique ultérieure, environ 80 % ne connaîtront jamais le point de départ de leur cancer.

## ● Épidémiologie

Une taille trop petite de la tumeur primitive explique probablement pourquoi le site d'origine reste indétectable, mais on ne peut pas exclure qu'elle ait régressé spontanément. Avant l'utilisation en routine de la tomodensitométrie (TDM) ou de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), de grandes séries d'autopsies ont détecté de petits foyers cancéreux primitifs chez 85 % des patients atteints de tumeur primitive non identifiée, le plus souvent dans le pancréas, un poumon, et divers sites gastro-intestinaux; depuis l'utilisation diagnostique de la TDM et de l'IRM, les sites primitifs identifiés à l'autopsie ne représentent plus que de 50 à 70 %.

Environ 3 % des patients atteints de cancer ont des métastases sans site primitif connu; l'incidence annuelle est d'environ 50 000 à 60 000 cas aux États-Unis. La fréquence de cancer de site primitif inconnu est la même chez les hommes et les femmes, et son incidence augmente avec l'âge.

## ● Diagnostic

Si possible, l'évaluation clinique initiale et anatomopathologique doit se concentrer sur la détection du site primitif, et sur l'identification des patients pour lesquels un traitement spécifique est indiqué. Chez la plupart des patients atteints de cancer de site primitif inconnu, le diagnostic de cancer avancé est fortement suspecté dès l'anamnèse et l'examen physique. Quelques investigations supplémentaires, comme un hémogramme complet, la biochimie sanguine, une TDM thoracique et abdominale, sont indiquées. Tout symptôme ou signe spécifique doit conduire à une exploration radiologique et endoscopique appropriée.

## Biopsie

Le diagnostic de cancer métastatique doit être confirmé par une biopsie de la lésion métastatique la plus accessible. La cytoponction peut ne pas fournir suffisamment de tissu pour un examen histologique optimal et pour des analyses complémentaires; dans ce cas, un prélèvement plus large sera nécessaire. L'examen microscopique initial identifie un adénocarcinome chez environ 60 % des patients atteints de cancer de site primitif inconnu, un carcinome peu différencié chez 25 %, un carcinome épidermoïde chez 10 %. Chez 5 %, le néoplasme est indifférencié au point qu'il est inclassable comme carcinome, lymphome, mélanome ou sarcome.

Chez les patients atteints d'un adénocarcinome, il est rarement possible pour l'anatomopathologiste de déterminer un site principal sur la base des caractéristiques microscopiques ou avec des techniques histologiques supplémentaires. Cependant, la coloration à l'immunoperoxydase peut mettre en évidence différents marqueurs. Le PSA (*prostate-specific antigen*) est un marqueur relativement spécifique de l'adénocarcinome de la prostate (chapitre 26). Les récepteurs d'œstrogène et de progestérone sont évocateurs d'un cancer du sein (chapitre 23). Quant à l'antigène commun leucocytaire,

il permet l'identification du lymphome non hodgkinien (chapitre 10), qui est la tumeur primitive chez près de 50 % des patients atteints de tumeurs mal différenciées. Les autres diagnostics suggérés par la coloration à l'immunoperoxydase comprennent les carcinomes neuroendocriniens, les mélanomes (chapitre 29) et les sarcomes (chapitre 28). La microscopie électronique doit être envisagée lorsque la microscopie optique et la coloration à l'immunoperoxydase ne parviennent pas à identifier la tumeur, en particulier chez les jeunes patients atteints de tumeurs anaplasiques. Des particularités ultrastructurales peuvent suggérer un carcinome neuroendocrinien (granules neurosécrétoires), un mélanome (prémélanosomes) et certains sarcomes.

Parfois, la détection d'une anomalie chromosomique spécifique de la tumeur peut fournir un diagnostic définitif. Les cancers avec des anomalies chromosomiques spécifiques reconnues comprennent les tumeurs des cellules germinales (i12p; chapitre 25), les neuroépithéliomes périphériques et les tumeurs d'Ewing (t11;22; chapitre 27) ainsi que le lymphome non hodgkinien (chapitre 10). L'analyse chromosomique doit donc être envisagée, en particulier chez les hommes jeunes qui ont une tumeur médiastinale ou rétropéritonéale peu différenciée et chez qui d'autres études anatomopathologiques n'ont pas été concluantes.

Récemment, des profils d'expression génique en fonction du tissu d'origine ont été identifiés pour de nombreux types de tumeurs. Plusieurs tests multigéniques actuellement disponibles ont une précision de 80 à 90 % dans l'identification du tissu d'origine lorsqu'ils sont effectués sur du tissu métastatique de patients atteints de tumeurs d'origine connue. La contribution de ces profils moléculaires au diagnostic et au traitement des cancers de site primitif inconnu est toujours en cours d'évaluation, mais ces techniques sont susceptibles de jouer un rôle important tant dans le diagnostic du site

d'origine de la tumeur que dans la sélection d'une thérapie plus spécifique du cancer d'origine.

### Recherche du site primitif

Après la brève évaluation initiale décrite plus haut, les investigations diagnostiques supplémentaires devraient être limitées (tableau 30-1). La tomographie par émission de positons (TEP) identifie un site primitif et guide le traitement chez environ un tiers des patients; elle devrait donc être effectuée chez tous les patients dont la tumeur primitive est inconnue. En comparaison, d'autres examens radiologiques de routine et endoscopiques de zones asymptomatiques ne sont pas utiles pour l'identification du site primitif et ne sont donc pas recommandés. Les taux sériques de marqueurs tumoraux, notamment l'antigène carcino-embryonnaire, le CA-125, le CA-19-9 et le CA-15-3, sont fréquemment augmentés chez les patients atteints de cancer d'origine inconnue, mais ces marqueurs ne sont pas spécifiques et ne conviennent pas pour l'identification d'un site primitif, même s'ils peuvent s'avérer utiles dans le suivi de la réponse au traitement.

Chez tous les hommes atteints d'un adénocarcinome métastatique, le PSA sérique doit être dosé. Une mammographie et une IRM du sein sont indiquées chez les femmes atteintes d'adénocarcinome métastatique, en particulier si les signes cliniques sont compatibles avec un cancer du sein métastatique (par exemple une atteinte des ganglions axillaires, un épanchement pleural, des métastases osseuses lytiques ou blastiques). Chez les patients de moins de 50 ans avec un carcinome peu différencié, la gonadotrophine chorionique humaine et l' $\alpha$ -foetoprotéine doivent être dosées dans le sérum. Les patients atteints de carcinome épidermoïde métastatique impliquant les ganglions cervicaux devraient subir des investigations endoscopiques de la tête et du cou, y compris l'examen des structures du nasopharynx

**Tableau 30-1 Examens recommandés après le diagnostic microscopique initial**

Diagnostic	Examens cliniques*	Études histopathologiques spéciales
Adénocarcinome (ou adénocarcinome peu différencié)	TEP TDM thoracique, abdominale Hommes : PSA sérique Femmes : mammographie Examens radiologiques ou endoscopiques dirigés supplémentaires en cas de symptômes, de signes ou de résultats de laboratoire anormaux	Hommes : PSA marqueur tissulaire Femmes : récepteurs d'estrogène et de progestérone comme marqueurs (si la clinique suggère un cancer du sein métastatique)
Carcinome peu différencié	TEP TDM thoracique, abdominale hCG, AFP sériques Examens radiologiques ou endoscopiques dirigés supplémentaires en cas de symptômes, de signes ou de résultats de laboratoire anormaux	Immunoperoxydase Microscopie électronique (si les résultats des tests à l'immunoperoxydase sont ininterprétables)
Carcinome épidermoïde, ganglions cervicaux	TEP Laryngoscopie directe; biopsie du nasopharynx, du pharynx, de l'hypopharynx, du larynx Bronchoscopie avec fibre optique (si laryngoscopie négative)	–
Carcinome épidermoïde, ganglions inguinaux	TEP Examen complet du périnée (avec examen pelvien) Anuscopie Cystoscopie	–

\* En plus des antécédents, de l'examen physique, d'un hémogramme complet, du profilé biochimique et d'une radiographie thoracique.

AFP =  $\alpha$ -foetoprotéine; hCG = human chorionic gonadotropin; PSA = prostate-specific antigen; TDM = tomodensitométrie; TEP = tomographie par émission de positons.

et du larynx avec biopsie de toute zone suspecte (chapitre 15). Une fibroscopie bronchique doit également être envisagée pour les patients qui ont des adénopathies à la base du cou et chez lesquels l'endoscopie n'a révélé aucun cancer primitif de la tête ou du cou. Chez les patients atteints de

carcinome épidermoïde métastatique impliquant des ganglions lymphatiques inguinaux, une inspection soignée de toutes les structures périnéales s'impose et doit comporter une anoscopie, des investigations urologiques et, chez les femmes, un examen pelvien.

## Traitement

### Prise en charge de certains groupes de patients pouvant être traités

Puisque les patients atteints d'un cancer de site primitif inconnu sont à un stade avancé, le scepticisme thérapeutique était répandu. Cependant, plusieurs groupes de patients peuvent bénéficier d'un traitement spécifique, et peuvent être identifiés sur la base de caractéristiques cliniques et anatomopathologiques (tableau 30-2). Il est capital de reconnaître ces patients afin de les traiter de façon appropriée; en effet, certains dans chaque groupe peuvent avoir une longue survie.

#### Adénocarcinome

**Femmes avec métastases ganglionnaires axillaires.** Un cancer du sein métastatique doit être suspecté chez les femmes qui ont un envahissement ganglionnaire axillaire d'un adénocarcinome, en particulier lorsque d'autres sites métastatiques ne sont pas évidents. Chez ces patientes, l'évaluation histologique de la biopsie ganglionnaire initiale doit comporter la recherche par

immunohistochimie des récepteurs d'estrogène et de progestérone ainsi que de HER-2; une forte expression de ces marqueurs indique clairement le diagnostic de cancer du sein. Si aucune autre métastase n'est détectée, ces patientes devraient être traitées comme si elles étaient atteintes d'un cancer du sein de stade II, qui est potentiellement curable par un traitement approprié (chapitre 23). Une mastectomie radicale modifiée identifie un site primitif mammaire chez 44 à 82 % des femmes, même si l'examen des seins et les résultats de la mammographie sont normaux. Le curage axillaire suivi d'une radiothérapie thoracique semble donner des résultats similaires à ceux de la mastectomie, bien que ces deux options comme traitement de première intention n'aient pas été directement comparées. Quant à la thérapie systémique adjuvante, elle doit être appliquée selon les directives habituelles destinées à la prise en charge d'un cancer du sein de stade II.

**Femmes avec carcinose péritonéale.** Un adénocarcinome impliquant le péritoine chez la femme provient généralement de l'ovaire (chapitre 24), bien que des carcinomes du tractus

Tableau 30-2 Groupes spécifiques de patients et traitement recommandé

Caractéristiques permettant l'identification du groupe		Recommandations thérapeutiques
Histologiques	Cliniques	
Adénocarcinome	Femmes, adénopathie axillaire isolée	Traiter comme un cancer du sein de stade II
Adénocarcinome	Femmes, carcinomatose péritonéale (Parfois les hommes ?)	Traiter comme un cancer ovarien de stade III
Adénocarcinome	Hommes, PSA élevé et/ou métastases osseuses blastiques	Traiter comme un cancer prostatique avancé
Adénocarcinome, carcinome peu différencié	Métastase unique	Thérapie locale définitive (résection et/ou radiothérapie) avec ou sans chimiothérapie
Adénocarcinome	Profil de cancer du côlon	Traiter comme un cancer colorectal métastatique
Épidermoïde	Adénopathie cervicale	Traiter comme un cancer localement avancé de la tête ou du cou
Épidermoïde	Adénopathie inguinale	Thérapie locale définitive (curage ganglionnaire avec ou sans radiothérapie) avec ou sans chimiothérapie
Carcinome peu différencié	Hommes jeunes avec tumeur de la ligne médiane et/ou hCG, AFP élevées	Traiter comme une tumeur extragonadique à cellules germinales
Carcinome peu différencié	Manifestations cliniques variables	Chimiothérapie empirique avec paclitaxel, platine, étoposide
Carcinome neuroendocrinien peu différencié	Manifestations cliniques variables	Traiter avec platine, étoposide
Carcinome neuroendocrinien bien différencié	Habituellement métastases hépatiques	Traiter comme une tumeur carcinoïde métastatique

AFP =  $\alpha$ -foetoprotéine; hCG = human chorionic gonadotropin; PSA = prostate-specific antigen.

gastro-intestinal ou du sein soient parfois responsables de ce syndrome. Cependant, une carcinose péritonéale diffuse se développe parfois chez les femmes qui ont des ovaires histologiquement normaux ou qui ont subi une ovariectomie bilatérale. Le péritoine est souvent le seul site de la tumeur, et les taux sériques de CA-125 sont généralement élevés. Lorsque des caractéristiques histologiques suggèrent un cancer de l'ovaire, le syndrome est appelé *carcinome séreux papillaire péritonéal* ou *carcinome séreux extra-ovarien*.

Même lorsque les caractéristiques histologiques ne sont pas typiques, un adénocarcinome de site primitif impliquant le péritoine, chez une femme, a souvent des caractéristiques biologiques similaires à celles du cancer de l'ovaire (chapitre 24). Le traitement de ces patientes doit suivre les directives émises pour le cancer de l'ovaire de stade III. Si possible, une laparotomie complète avec cytoréduction chirurgicale maximale doit être tentée, suivie d'une chimiothérapie associant un taxane à un sel de platine. Des dosages répétés du CA-125 sérique permettent une évaluation précise de l'efficacité du traitement. Des réponses complètes et une survie à long terme peuvent être obtenues chez quelques-unes de ces patientes, en particulier lorsque la cytoréduction chirurgicale initiale a laissé un minimum de tissu cancéreux. Un syndrome similaire de carcinose péritonéale, sensible à la chimiothérapie pour le cancer de l'ovaire, a parfois été rapporté chez les hommes.

**Hommes avec des métastases osseuses et/ou une augmentation du taux sérique de PSA.** Un cancer de la prostate métastatique (chapitre 26) doit être suspecté chez les hommes atteints d'un adénocarcinome impliquant principalement les os, en particulier si les métastases sont blastiques. Un taux sérique élevé de PSA ou la détection de PSA en immunohistochimie confirme le diagnostic de cancer de la prostate. Parfois, des hommes atteints d'un adénocarcinome de site primitif inconnu ont des métastases dans des sites inhabituels pour un cancer de la prostate (par exemple dans les poumons ou dans les ganglions médiastinaux), mais un taux sérique élevé de PSA. Le traitement doit alors se conformer aux directives valables pour un cancer de la prostate avancé. L'ablation androgénique produit d'excellents résultats et un soulagement substantiel chez la plupart de ces patients.

**Lésion métastatique unique.** Parfois, une seule métastase de type adénocarcinome ou carcinome peu différencié est identifiée, alors qu'une évaluation complète ne révèle aucun autre signe de cancer. La lésion solitaire peut être localisée dans un ganglion lymphatique, dans un site sous-cutané ou dans différents tissus ou organes comme les os, le foie, les poumons, le cerveau ou les glandes surrénales. La possibilité d'un site primitif inhabituel ressemblant à une lésion métastatique doit être envisagée (par exemple un nodule sous-cutané de carcinome sébacé primitif), mais en général cette éventualité ne peut être exclue sur la seule base des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques. La TEP est utile pour exclure d'autres lésions métastatiques. Pour les patients porteurs d'une lésion unique, un traitement local définitif est recommandé et choisi en fonction de la localisation de la tumeur; il s'agit d'une résection chirurgicale, d'une radiothérapie ou d'une combinaison de ces traitements. Bien que d'autres métastases se manifestent à nouveau chez la plupart de ces patients, l'intervalle sans maladie est souvent long, et le traitement local assure un soulagement substantiel. Le rôle de la chimiothérapie systémique en plus du traitement local définitif n'est

pas bien défini; les jeunes patients atteints d'un carcinome peu différencié ou d'un adénocarcinome peu différencié sont souvent traités par une brève cure d'un taxane associé à un sel de platine (voir « Chimiothérapie empirique »).

**Profil de cancer du côlon.** La reconnaissance précise des patients susceptibles de répondre à des schémas thérapeutiques contre le cancer du côlon est devenue de plus en plus importante avec l'amélioration considérable du traitement de ce cancer. Un « profil de cancer du côlon » a été défini et comprend : (1) des métastases principalement dans le foie et/ou le péritoine, (2) un adénocarcinome avec des caractéristiques histologiques typiques d'origine gastro-intestinale, et (3) une immunohistochimie typique, c'est-à-dire CK20 positive, CK7 négative et CDX-2 positive. Les patients avec ce profil doivent être traités conformément aux lignes directrices prévues pour le cancer colorectal métastatique (chapitre 18).

### **Carcinome épidermoïde**

**Adénopathie cervicale.** Un carcinome épidermoïde de site primitif inconnu est relativement rare. La plupart des patients atteints de ce syndrome ont un envahissement des ganglions cervicaux, généralement dans la partie supérieure ou moyenne du cou. Souvent, les patients atteints de ce syndrome sont âgés ou d'âge moyen; ils ont des antécédents de tabagisme ou d'alcoolisme importants, ou les deux. Un site primitif dans la région de la tête et du cou doit être suspecté (chapitre 15), mais une exploration endoscopique complète ne le détecte que chez environ 15 % de ces patients. Même si d'autres tests sont négatifs, la TEP identifie un site primitif dans la région de la tête et du cou chez environ 25 % de ces patients et doit faire partie des investigations initiales.

Même si aucun site primitif n'est identifié, la prise en charge de ces patients doit suivre les directives standard destinées au traitement du carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou. De nombreux rapports ont documenté des taux de survie à long terme de 30 à 60 % après un traitement local définitif, qui devrait inclure la radiothérapie ou la radiothérapie combinée avec un curage ganglionnaire cervical. Le résultat du traitement dépend de la taille et du nombre des ganglions lymphatiques cervicaux. Une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie est maintenant utilisée comme traitement standard pour les patients atteints d'un cancer localement avancé de la tête et du cou et doit être envisagée chez les patients ayant de multiples ganglions impliqués ou des ganglions de plus de 2 cm de diamètre (chapitre 15).

**Adénopathie inguinale.** Parfois, un cancer épidermoïde métastatique est trouvé dans des ganglions lymphatiques inguinaux. Chez la plupart de ces patients, un site primitif peut être situé dans la région périnéale ou anorectale. Pour les quelques patients chez lesquels aucun site primitif n'est identifié, un curage ganglionnaire inguinal, avec ou sans radiothérapie, peut assurer une survie à long terme. Récemment, une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie a augmenté les taux de guérison chez les patients atteints de plusieurs cancers épidermoïdes développés dans cette région, qu'ils soient du col utérin, de l'anus ou de la vessie. Bien que les données soient incomplètes, un traitement raisonnable est l'ajout d'une chimiothérapie combinant un sel de platine avec le 5-fluorouracile, comme décrit pour le carcinome localement avancé du col utérin.

### Carcinomes peu différenciés

**Syndrome du cancer extragonadique des cellules germinales.** Les hommes jeunes chez qui des signes cliniques évoquent un cancer extragonadique des cellules germinales, notamment une tumeur médiastinale ou rétropéritonéale ou celles qui sont associées à des taux sériques élevés de gonadotrophine chorionique humaine ou d' $\alpha$ -fœtoprotéine, doivent être traités conformément aux lignes directrices émises pour les tumeurs extragonadiques des cellules germinales (chapitre 25). Chez certains de ces patients, il est possible de prouver qu'ils sont atteints d'une tumeur des cellules germinales par l'identification de l'anomalie chromosomique i12p, même quand le diagnostic s'avère impossible avec les techniques habituelles d'histopathologie. Environ 30 à 40 % de ces patients peuvent répondre complètement, avec une survie à long terme, à une chimiothérapie utilisée pour les tumeurs des cellules germinales, à savoir le cisplatine, l'étoposide et la bléomycine.

**Lymphome anaplasique.** Un premier examen histopathologique approprié devrait identifier les lymphomes les plus histologiquement atypiques. Parfois, l'immunohistochimie à l'immunoperoxydase pour l'antigène commun leucocytaire est négative ou ne peut être correctement réalisée chez des patients atteints de lymphome anaplasique. La maladie chez certains de ces patients peut être reconnue par d'autres marqueurs repérés par la méthode à l'immunoperoxydase (par exemple, Ki-1, CD-30) ou par l'analyse génétique moléculaire (détection des réarrangements des gènes d'immunoglobulines). Tous les patients atteints de lymphomes identifiés par des tests histopathologiques spéciaux doivent être traités selon les directives normalisées pour le lymphome non hodgkinien agressif (chapitre 10).

**Carcinome neuroendocrinien.** Dans environ 10 % des carcinomes peu différenciés, des caractéristiques endocriniennes sont identifiées par la méthode à l'immunoperoxydase ou la microscopie électronique. Le traitement de ces patients est abordé plus loin (voir « [Carcinome neuroendocrinien](#) »).

**Autres carcinomes peu différenciés.** Chez la plupart des patients atteints d'un carcinome peu différencié, aucun signe clinique ou histopathologique ne permet leur affectation à l'un des trois groupes précédents. Cependant, cet ensemble hétérogène comprend certains patients dont le cancer est très sensible à la chimiothérapie à base de platine. Les facteurs cliniques prédictifs de sensibilité à la chimiothérapie comprennent le site de la tumeur (ganglions lymphatiques en comparaison avec des métastases viscérales), moins de sites de métastases et un âge jeune. Chez des patients sélectionnés avec une ou plusieurs de ces caractéristiques cliniques favorables, le traitement par chimiothérapie à base de cisplatine peut produire un taux de réponse supérieur à 60 %, et environ 15 % des patients restent sans maladie plus de 8 ans après la fin du traitement. Par conséquent, un bref essai empirique de chimiothérapie (voir plus loin) est recommandé pour tous les patients atteints de carcinome peu différencié, sauf s'ils sont très affaiblis au moment du diagnostic. Les patients atteints de tumeurs très sensibles peuvent être identifiés dans les 4 à 6 premières semaines de traitement; en l'absence d'amélioration, il peut être interrompu.

### Carcinome neuroendocrinien

**Carcinome neuroendocrinien peu différencié ou carcinome anaplasique à petites cellules.** Ces tumeurs neuroendocriniennes de haut grade sont maintenant identifiées de façon fiable sur la base de nombreux marqueurs mis en évidence par l'immunoperoxydase. Bien que l'origine de ces tumeurs reste inconnue, celles-ci sont souvent très sensibles à la chimiothérapie combinant le platine et l'étoposide; le taux de réponse global est d'environ 75 %, et 25 % des patients ont des réponses complètes. Chez les patients atteints de maladie locorégionale, il est raisonnable d'ajouter la radiothérapie après la chimiothérapie.

**Tumeurs neuroendocriniennes de bas grade (type carcinoïde).** Parfois, une tumeur neuroendocrinienne de bas grade est trouvée dans un site métastatique. Dans presque tous les cas, le foie est le site impliqué, et les caractéristiques histologiques suggèrent qu'il s'agit d'une tumeur carcinoïde ou d'une tumeur des îlots de Langerhans d'origine gastro-intestinale (chapitre 20). Divers syndromes cliniques causés par la sécrétion de peptides vasoactifs (par exemple la sérotonine, le peptide intestinal vasoactif, la gastrine) ont été décrits. Comme d'autres tumeurs carcinoïdes, ces tumeurs ont souvent des caractéristiques biologiques indolentes, et les patients peuvent fréquemment survivre pendant plusieurs années malgré de multiples métastases hépatiques. Contrairement aux tumeurs neuroendocriniennes peu différenciées, ces tumeurs sont relativement résistantes à la chimiothérapie et les traitements combinés intensifs devraient habituellement être évités. Le traitement de ces patients doit suivre les directives pour les tumeurs carcinoïdes métastatiques et peuvent inclure des analogues de la somatostatine, des procédés d'ablation locale (par exemple résection chirurgicale, ablation par radiofréquence, chemoembolisation), des agents ciblés (par exemple le sunitinib, l'évérolimus) ou une chimiothérapie à base de fluorouracile.

### Chimiothérapie empirique

Environ 60 à 70 % des patients atteints d'un carcinome de site primitif inconnu ne rentrent dans aucun de ces groupes cliniquement définis. Chez ces patients, les résultats de la chimiothérapie empirique ont été décourageants, les taux de réponse globale étant de 20 à 25 % et la survie médiane de 5 à 7 mois. La combinaison de paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup> IV au jour 1) et de carboplatine (AUC 6,0 IV au jour 1), avec ou sans l'étoposide (50 mg en alternance avec 100 mg per os, les jours 1 à 10), le tout répété tous les 21 jours, en quatre cures, induit des réponses objectives chez 30 à 45 % des patients, avec une survie médiane de 9 à 12 mois. Chez quelques patients, le bénéfice thérapeutique est important; un taux de survie à 2 ans de 20 à 25 % peut être obtenu avec des combinaisons comprenant un taxane. Des combinaisons associant la gemcitabine et le cisplatine ont donné des résultats similaires. Le traitement le plus efficace est inconnu, car les comparaisons randomisées font défaut dans ce domaine.

À l'heure actuelle, les patients atteints d'un carcinome de site primitif inconnu qui ont un bon état général devraient

être considérés comme des participants à un essai empirique de polychimiothérapie. Les patients atteints d'une tumeur sensible peuvent être identifiés après 4 à 6 semaines de traitement, et celui-ci devrait être poursuivi pour une cure standard de 4 à 5 mois. Les patients qui ne répondent pas à

cette thérapie initiale sont peu susceptibles de bénéficier d'un traitement ultérieur ; ils doivent recevoir des soins palliatifs. Il en est de même pour les patients chez qui la chimiothérapie était contre-indiquée en raison d'un état général précaire au moment du diagnostic.

## Lectures suggérées

Cerezo L, Raboso E, Ballesteros AI. Unknown primary cancer of the head and neck : a multidisciplinary approach. *Clin Transl Oncol* 2011 ; **13** : 88–97. *Revue.*

Greco FA, Spigel DR, Yardley DA, et al. Molecular profiling in unknown primary cancer : accuracy of tissue of origin prediction. *Oncologist* 2010 ; **15** :

500–6. *Des profils moléculaires ont permis l'identification du site primitif dans 15 cas sur 20.*

Morris GJ, Greco FA, Hainsworth JD, et al. Cancer of unknown primary site. *Semin Oncol* 2010 ; **37** : 71–9. *Revue.*

Pavlidis N, Briasoulis E, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 ; **21** : v228. *31 Directives de consensus.*