

Les cancers multiples

N.KANOUN-ZITOUNI, M.SADOUKI

VIèmes Journées Internationales de Cancérologie
de Constantine 15-17/10/2010

INTRODUCTION

- **Rare.** (2 à 5% de l'ens des Kcs) .
- Décrits pour la 1^{ère} fois par BILLROTH en 1889
- Définis par l'existence de **plus d'une tumeur primitive** dans des **organes différents** ou de **2 tumeurs primitives ou plus** développées à partir de **différents types de cellules** au sein d'un même organe.
- Les Kcs **synchrones** dg < 0 mois l'un de l'autre et **métachrones** s'ils sont dg > 6 mois l'un de l'autre.

Introduction 2

- Leur fréquence dans la population des cancéreux est variable selon les séries de **4.2% à 8%**
- Les séries **autopsiques** rapportent des taux plus élevés jusqu'à **36%**
- Plusieurs théories : hormonales, environnementale **génétiques**, immunologiques ou **iatrogènes** mais **l'intoxication tabagique** joue un rôle déterminant

OBJECTIFS

- 3 cas de cancers multiples métachrones
 - Kc du sein + Kc de vessie
 - Kc du sein + Kc de prostate
 - Kc de vessie + Kc bronchique
- Etablir la relation ou le FDR commun éventuel entre les deux pathologies

1^{ère} observation

- Pte 63 ans, ménopausée, 7EVBP, aux ATCDP de DNID, HTA et colopathie fonctionnelle, **sans ATCDF de cancer,**
- **1993:** KSDt, T3 N1 M0 pour lequel elle a reçu une CT néo-adjuvante , **FAC50 (5FU-Adriamycine-Cyclophosphamide)** dont elle a reçu **6cycles (500/50/500)** suivie d'une MC axillaire puis RT post op et tamoxifen pdt 2ans. A l'histologie : CCl, SBR II, 7N- / 7.RH Inconnus

Observation 1

- **MAI 1999**, (recul de **06 ans**), âgée alors de **69ans**, un **KS controlatéral**, classée **T4b NO M0**, pour lequel elle a reçu égalt une CT première type **FEC50**, (6 cycles), avec **RO clinique complète**, suivie d'une MC puis RT post-op et HT complémentaire (**Tam: 5ans**) .
- A l'histologie : CCI, SBR II, 6N- / 6. RH inconnus

Observation 1

- En rémission complète jusqu'en **JANVIER 2005**, soit **6 ans** plus tard , la pte alors âgée de **74ans** a présenté une **symptomatologie urinaire** (hématurie, BM) dont l'exploration (ECBU, chimie urinaire, échographie AP, TDM pelvienne et cystoscopie avec biopsie) a conclu à un **carcinome à cellules transitionnelles de vessie** classé **T4b N0 M0**.
- 4 cycles **Gemcitabine –Cisplatine** ont été réalisés avec réponse clinique et Rx (TDM pelvienne) complète suivie de **RT pelvienne**

Observation 1

- Actuellement la pte est en **rémission complète** sans signes de récurrence locale, ni à distance avec un recul de **17ans** par rapport au 1^{er} KS, de **13 ans** par rapport au 2eme KS et de **5ans** par rapport au Kc vessie.
- elle ne se plaint actuellement que d'une symptomatologie en rapport avec sa **colopathie fonctionnelle ancienne.**



Discussion 1

- Chez cette pte, aucun FDR n'a pu être isolé
- En effet, malgré l'existence de **Kcs multiples** oriente vers une **origine génétique**, chez cette pte, l'âge avancé et l'absence d'ATCDF ne plaide pas en faveur d'une prédisposition génétique
- **L'intoxication tabagique** est égale connue comme facteur déterminant dans la survenue des Kcs multiples, notamment les Kcs de vessie, cette notion n'est pas retrouvée chez notre pte, **le seul facteur favorisant** est l'exposition au **cyclophosphamide** reçu pour le TRT de ses 2 KS qui semble **l'hypothèse la plus plausible** malgré une **dose cumulée < 20g** et l'absence de cystite Hgique
- **Toutefois, une association fortuite n'est pas à exclure**

DISCUSSION (SUITE)

- Après un **TRT oral**, glt **prolongé plus d'un an**, le **FDR principal** étant la **dose cumulée > 20 g**.
- L'intervalle libre moyen est d'environ 7 ans (6 ans).
- **Carcinomes à cellules transitionnelles**
- **Physiopath:** effet carcinogène direct sur la muqueuse vésicale (**l'acroléine**), mais **l'effet IS** du **Cyclo** pourrait jouer un rôle favorisant.
- Le risque de Tm vésicales secondaire impose de limiter les indications du **cyclo** au long cours, en particulier dans les **pathologies non malignes** et de surveiller de façon stricte ces pts, notamment au moyen de **cystoscopies régulières**.

Conclusion 1

Les Tms secondaires iatrogènes ne sont devenues un **Pb impt** que depuis que des **TRTs efficaces** ont induit des **taux de guérison** substantiels et qu'un nbre de + en + gd de pts guéris **survivent 10 ans ou plus** après le Dg et le TRT de leur maladie.

- Des efforts doivent être entrepris pour que ces cplications TRT soient - fréqtes et ne soient plus le "prix à payer" pour la guérison

2^{ème} **OBSERVATION**

- Pt âgé de 68 ans au dg, aux **ATCDF chargés**, à savoir :
- Mère DCD d'un cancer du sein à l'âge de 35 ans .
- Tante maternelle DCD d'un Kc sein à l'âge de 42 ans.
- 2^{ème} tante maternelle traitée pour tumeur cutanée **maligne**
- est traité en **2001** pour un **KSDt T4b N1 Mo : MC** axillaire, CT adjuvante FAC50, RT locorégionale et HT Tam pdt 5ans (CCI, SBRII, N+, RH inconnus).
- En RC jusqu'en 2007, (recul de 6ans) , le pt alors âgé de 75ans , a présenté une **rechute métastatique osseuse et pleurale avec élévation du CA15-3 :> 200UI/ml** ,

Observation 2

- Biopsie pleurale: méta ADK RH+, HER2-
- Bilan d'extension : découverte d'une **hypertrophie prostatique d'allure suspecte** à l'écho AP dont l'aspect a été confirmé à l'écho endo-rectale . le taux de PSA était par ailleurs élevé (66ng/ml) avec un rapport PSA L /PSA T très diminué (7.5%)
- Bx prostatique **non concluante** mais le dg a été retenu sur le contexte général et le faisceau d'arguments cliniques, biol et Rx

Observation 2

- Le pt a reçu une CT palliative (Taxanes) pour son KSM+ au stade de méta os et pleurale associé à la **castration chimique** par **goséréline** compte tenu du contexte clinique général ayant permis une amélioration clinio- biologique et une SD RX.
- **EVOLUTION**: DCD en 2009 par PD de sa maladie mammaire soit après ~ 2ans



DISCUSSION 2

- **Le KS** chez l'homme est **rare : 1%** **KS** et 1% des Kcs chez l'homme, de Dg svt tardif.
- Le pic de fréqce : **70 ans**, plus précoce en cas d'association avec un Kc prostate dans un contexte génétique le plus souvent.
- Il est généralt lié à une prédisposition génétique entrant dans le cadre du **Sd de Lynch**, ou une **mutation du gène BRCA2**
- **Le Kc prostate** est **bcp plus fréqt** et peut atteindre 50% sur des séries autopsiques une population âgée de **plus 75 ans**.

DISCUSSION (SUITE)

- Chez notre patient , l'association fortuite est possible compte tenu de la **fréqce du Kc prostate à cet âge**, et l'âge de survenue de ses 2 Kcs , mais le terrain familial favorable y joue probablement un rôle et **l'origine génétique semble plausible**
- Le lien entre ces 2 lésions est plus fréquent chez les patients porteurs d'une mutation **BRCA 1 mais surtout BRCA2** (4 à 40 % des Kc sein chez l'homme),
- Dans ce contexte, l'âge de survenue est précoce (**52 ans** en moy pour **BRCA1**, **59 ans pour BRCA2**), le risque cumulé à 70 ans est de **1,2 %** pour BRCA1 **et 6,8% pour BRCA 2.**

DISCUSSION

- Chez ces pts globalt le risque d'observer un Kc prostate avant 60 ans **est X par 23**. Une mutation délétère de BRCA2 est retrouvée pour **2% des hommes** ayant un Kc prostate déclaré avant 50 ans.
- Dans une série rapportée par une équipe française concernant 204 H ayant un Kc prostate déclaré < 50 ans ou une forme familiale de Kc prostate avec au moins un Kc prostate déclaré < 50 ans, **9 mutations du gène BRCA2** ont été retrouvés et un **KS était associé** pour **2 hommes** porteurs de mutation BRCA2.

Traitement

- Contexte particulier : HT reste le TRT de choix
- Pour un homme ayant un **Kc prostate et un Kc sein** justifiant d'un **TRT antiestrogénique**, si le TRT du Kc prostate justifie un TRT hormonal, **le TRT de référence** par **castration médicale** effondre à la fois le taux de testostérone et d'estradiol, **l'adjonction d'antiandrogènes** à activité estrogénique est à **proscrire**.
- Si le TRT du Kc prostate ne justifie pas une déprivation androgénique (Kc traité par CHGIE ou RT en surveillance), le **tamoxifène** est à privilégier car les IA augmentent les taux de testostérone physiologiques circulants chez l'homme, néfaste dans un contexte de Kc prostate.

TRAITEMENT II

- Chez notre patient âgé de 75ans, et déjà porteur d'une néoplasie du sein au stade IV, la découverte d'une néoplasie prostatique asymptomatique a changé radicalement la prise en charge TRT vu que l'espérance de vie est relativement limitée surtout avec atteinte viscérale et nous a fait opter le TRT le moins lourd .

Recommandations (mutation BRCA2)

- **Pour le dépistage du Kc Sein** : celle d'un **ex clinique** mammaire, 1x/an et d'un **auto-examen** plus fréqt.
- Quant à l'imagerie (**mammographie, et l'échographie de dépistage et IRM**) la question reste entière
- **Pour le dépistage du Kc prostate**: celle d'un **ex clinique** (TR) et **dosage des PSA annuels** dès 35 ans.



CONCLUSION

- La survenue d'un KS chez l'homme doit faire rechercher une prédisposition génétique (**mutation du gène BRCA2**) surtout lorsqu'il existe des ATCDF comme c'est le cas chez notre patient ,
- Le KS chez l'homme reste beaucoup **plus souvent sporadique**, même s'il existe des **FDR génétiques**.
- **20%** des hommes présentant un Kc sein ont un **ATCDF au premier degré**.

3^{ème} OBSERVATION

- Pt B-M 51 ans, **tabagique chronique 30 paq/ an**
- ATCD : HTA (8 ans s/s TRT) , péricardite aigue ,
- **1997: Tumeur de vessie superficielle à l'âge de 46 ans** traitée par résection endoscopique et BCG thérapie endovésicale, en rémission complète
- **Décembre 2002 : Carcinome à petites cellules localisé** du poumon droit, pour lequel il a bénéficié d'une RCC de janvier au mars 2003 (USA).
- **MAI 2004:** suite à une PD de sa maladie pulmonaire au niveau **cérébral, osseux surrénalien** après une rémission complète d'une année.
- Après RT cérébrale et deux lignes de CT , le patient est décédé en septembre 2005 soit après un recul de 3 ans
-

Discussion

- Chez ce patient, le FDR commun aux 2 pathologies est **l'usage du tabac**
- **L'intoxication tabagique** joue un rôle déterminant dans la genèse de nombreux Kcs parmi lesquels on retrouve les Kcs broncho-pulmonaires en particulier les **CPC**, les Kcs vessie, (c'est le cas de notre patient) le pancréas et le rein .
- **90%** des **cancers bronchiques** et **40% à 50%** des **Kc de vessie** sont directement liés au tabac.
- Le risque de développer un Kc vessie est 2-3 fois plus élevé chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs.
- **Le sevrage tabagique réduit le risque de 50%** après seulement qlq années par rapport à ceux qui continuent de fumer

CONCLUSION

- Le tabac est le facteur le plus souvent incriminé dans la survenue des cancers d'une façon globale et des Kcs multiples en particulier constituant un véritable problème de santé
- C'est aussi le facteur sur lequel on peut agir grâce à la prévention primaire (**lutte anti-tabac**)
- Plusieurs mesures peuvent être proposées pour lutter efficacement contre le tabagisme :
 - Interdiction de fumer dans les lieux publics .
 - Augmentation la taxe sur le tabac
 - Proscription de vente pour les mineurs < 16 ans
 - Mener des campagnes publicitaires expliquant les risques de la consommation tabagique .

