

Place du laboratoire en cancérologie



IUT de Biologie appliquée ABB2
Dr Bandelier

A. Epidémiologie

Deuxième cause de mortalité en France 33% des décès chez l'homme, 25% des décès chez la femme.

Tableau d'incidence pour 100 000

Homme	Incidence/mortalité	Femme	Incidence/mortalité
Prostate	75/16	Sein	89/20
Poumon	52/50	Colon rectum	25/9
Colon rectum	40/16	Utérus	9/2
ORL	32/10	Poumon	9/7
Vessie	20/6	Ovaire	9/5
Lymphome	13/5	Lymphome	8/4
Rein	12/4	Mélanome	10/1
Foie	11/13 (métastases)	Utérus (col)	8/2
Estomac	9/6	Rein	6/2
Œsophage	9/8	Thyroïde	8/1

De 1980 à 2000, augmentation de 63% due en partie à l'augmentation de l'espérance de vie mais également à une augmentation du risque estimée à 35%.

A. Epidémiologie

1. Facteurs de risque

Régime alimentaire riche, sédentarité (colon, prostate, sein) 35%

Tabac 30 % des cancers

Alcool, infections 10%

Exposition professionnelle toxique pollution 4%

2. Predisposition génétique

Formes héréditaires pures 5%

B. Classification des tumeurs

1. Classification biologique commune : bénigne/maligne

Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Différenciée	Plus ou moins différenciée
Mitose d'aspect normal	Mitoses nombreuses atypiques
Non invasive	Invasive
Habituellement non destructrice	Destructrice
Encapsulée	Sans limite nette
Exérèse complète souvent possible	Exérèse rarement complète, récurrence
Pas d'atteinte ganglionnaire ni métastase	Atteinte ganglionnaire et métastase

B. Classification des tumeurs

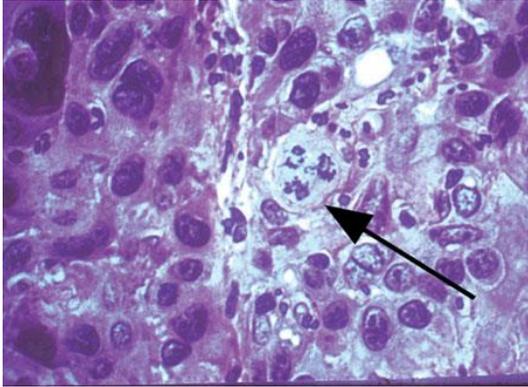
2. Classification anatomique

Les tumeurs solides	Carcinome (90%) des cancers. Issus d'un épithélium glandulaire (adénocarcinome) ou non (épidermoïdes) (peau, poumon, œsophage, utérus, sein, prostate, thyroïde, côlon....)
	Sarcome Issus de structures mésenchymateuses (fibrosarcome, ostéosarcome, rhabdomyosarcome....)
	Tumeur Neuroectodermiques Système nerveux (gliomes, méningiomes, mélanomes)
	Tumeur embryonnaire
Les tumeurs hématopoïétiques	Leucémie, lymphomes, myélomes

3. Classification stade d'extension : Classification TNM

T (taille tumeur) **N** (node: nb ganglion atteint) **M** (nb métastase)

C. De la cellule maligne au cancer.



1 – Initiation

Résulte de l'accumulation dans une seule cellule d'évènements rares et indépendant entraînant une altération cellulaire.

2 à 7 évènements (chimie, rayon, virus) non obligatoirement tous mutagènes aboutissant à une lésion irréversible de l'ADN.

2 – Promotion

Résulte de la même exposition à long terme aboutissant à la stabilisation de cette lésion faisant de cette cellule un élément stabilisé dans son aberration. La promotion aboutit à la potentialité de clone.

3– Progression

Après la promotion, la cellule est immortelle. Elle se divise de façon anarchique en échappant aux contraintes de son environnement sans respect de la trame du tissu d'origine. Elle continue de muter avec la perte progressive de sa différenciation originelle. Activation des oncogènes et inactivation des supresseurs. Il peut en résulter une grande hétérogénéité cellulaire dans la même tumeur (ex: résistance au traitement)

Exemple : progression du polype du colon vers le cancer colique indifférencié.

C. De la cellule maligne au cancer.

4 – Prolifération incontrôlée et angiogénèse

La masse tumorale fabrique ses propres facteurs de croissance, elle altère ses récepteurs et fabrique pour sa survie des facteurs angiogènes.

Ces facteurs angiogènes ont un chimiotactisme sur les cellules endothéliales vasculaires et aboutissent à la formation d'une vascularisation nutritive spécifique de la masse tumorale.

Perte des récepteur d'adhésion, augmentation du potentiel enzymatique lytique, perte d'expression des inhibiteur des protéases.

5 – Envahissement

La rupture de la basale d'origine caractérise le début de l'envahissement.

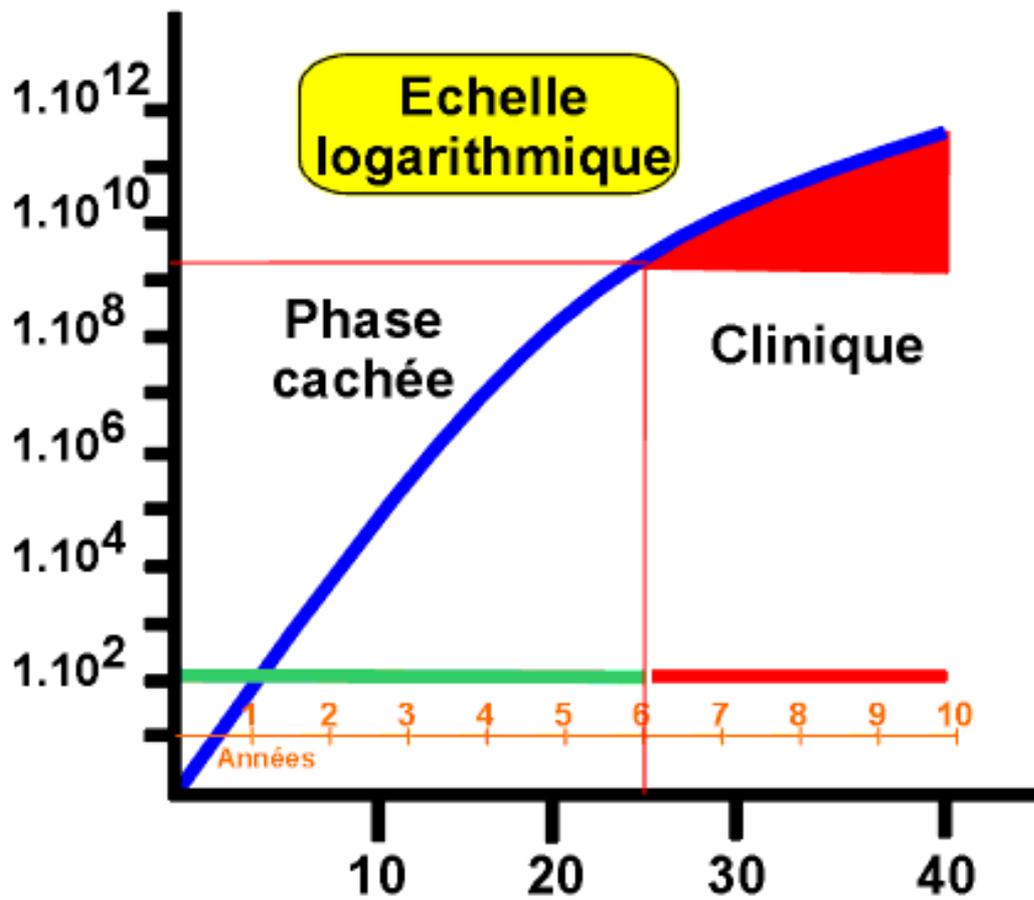
Carcinome in situ puis carcinome invasif.

6 – La dissémination métastatique

Elle utilise le système vasculaire et lymphatique, chaque cellule pouvant alors migrer pour implanter une nouvelle colonie. Les principaux sites métastatiques sont le foie, la moelle osseuse, le poumon et le cerveau. La structure histologique de la métastase n'est pas toujours superposable avec celle du primitif.

D. Chronologie de l'évolution tumorale.

Elle est directement liée à la vitesse du cycle cellulaire, qui varie en fonction des tissus d'origines et s'accélère en général proportionnellement à la dédifférenciation et plus rapide pour les métastases. Elle est exponentielle. Elle ralentit par un phénomène de propre débordement en besoin nutritionnel.



Elle est dramatiquement silencieuse d'un point de vue clinique pendant très longtemps.

E. Stratégie thérapeutique.

1. Stratégie pluridisciplinaire

2. Chirurgie

3. Radiothérapie

4. Chimiothérapie : Médicaments anti tumoraux.

Chaque famille thérapeutique aura une activité sur une partie précise du cycle cellulaire.

ADN, enzymes cellulaires, microtubules

5. Phénomène de résistance aux médicaments

6. Hormonothérapie

7. Immunothérapie

F. Marqueur tumoral.

1. Historique.

Découverte de la protéine de Bence-Jones en 1848 : Présence dans l'urine d'un patient d'une chaîne légère d'immunoglobuline filtrée par le rein et provenant d'un myélome. (tumeur hématopoïétique).

- Phosphatases acides prostatiques 1936
- Alpha-foetoprotéine 1956
- Découverte des anticorps monoclonaux permettant les dosages 1975
- Découverte de l'oncogénèse en 1985

2. Concept d'un marqueur idéal.

Substance exclusivement produite par la cellule cancéreuse et secrétée dans un liquide biologique immédiatement accessible au dosage (sang) permettant d'établir un diagnostic et de suivre l'évolution du traitement.

Seule l'HCG dans le cancer du testicule chez l'homme répond à cette définition. Les autres marqueurs existent tous à un taux de base et seul la cinétique de leur concentration constitue un bon indicateur.

F. Marqueur tumoral.

3. Extension de la notion de marqueur tumoral.

Par extension, on pourra considérer comme marqueur tumoral :

- Un produit spécifique sécrété par la tumeur exclusivement ou à un titre significativement différent d'un taux basal témoignant d'une prolifération.
- Un produit spécifique sécrété par le tissu environnant une tumeur non sécrétante consécutivement à une souffrance de ce tissu ou une réaction de l'hôte liée à la présence de la tumeur.
- Un produit biologique commun issu du métabolisme normal et en quantité anormalement élevée témoignant d'une lyse ou d'une prolifération : LDH, transaminases.....

F. Marqueur tumoral.

4. Classification par famille chimique.

Glycoprotéines membranaires ou secrétées	Mucines : CA15.3, CA19.9, CA125, CA 72-4 Molécules d'adhésion : ACE Transporteur : AFP
Enzymes ou dérivés	PSA, PAP, NSE, SCC
Hormones ou dérivés	HCG, bHCG, Thyroglobuline, Calcitonine, PTH Hormones digestives : gastrine, insuline, glucagon, VIP, somatostatine Hormones hypophysaires: TSH,LH,GH,ACTH Catécholamines : 5HT, 5HIA
Molécules du cytosquelette	Cyfra21, Ag polypeptidique tissulaire TPA ou TPS
Glycosaminoglycane	Ac Hyaluronique
Immunoglobulines	Immunoglobulines monoclonales
Produits réactionnels	Ferritine, b2microglobuline, CA125, enzymes (ASAT,ALAT,LDH,GGT....), protéines et cytokines inflammatoires

F. Marqueur tumoral.

5. Spécificité organique.

Les spécificités peuvent s'exprimer en fonction d'un organe et aussi en fonction du type de cancer de cet organe .

Prostate	Adénocarcinome	PSA PSAlibre
Testicule		HCG bHCGlibre AFP LDH
Sein	Adénocarcinome	CA15.3 ACE
Ovaire	Séreux	CA125
	Germinal	HCG AFP
Foie	Primitif	AFP
	Métastase	CA15.3 CA19.9 AFP ACE..
Colon		CA19.9
Poumon	Adénocarcinome	ACE
	Epidermoïde	SCC CYFRA21
	Carcinoïde	5-HIA

F. Marqueur tumoral.

6. Spécificité propre de quelques marqueurs.

ACE	<p>Antigène carcino-embryonnaire Clairement impliqué dans la cancérogénèse et la dissémination métastatique.</p> <p>Le dérèglement est un facteur précoce, le blocage par un anti corps diminue l'incidence des métastases, la transfection ce l'ACE dans des mélanocytes induit un phénotype métastatique.</p>
CA19.9	<p>Ne s'exprime que chez les individus Lewis a. Ligand d'adhésion activé par les cytokines permettant l'adhésion des cellules malignes à l'endothélium.</p>
CA15.3	<p>Mucine. Activation de l'oncogénèse.</p>
PSA	<p>Reste controversé? Stimulant de croissance tumoral?</p>

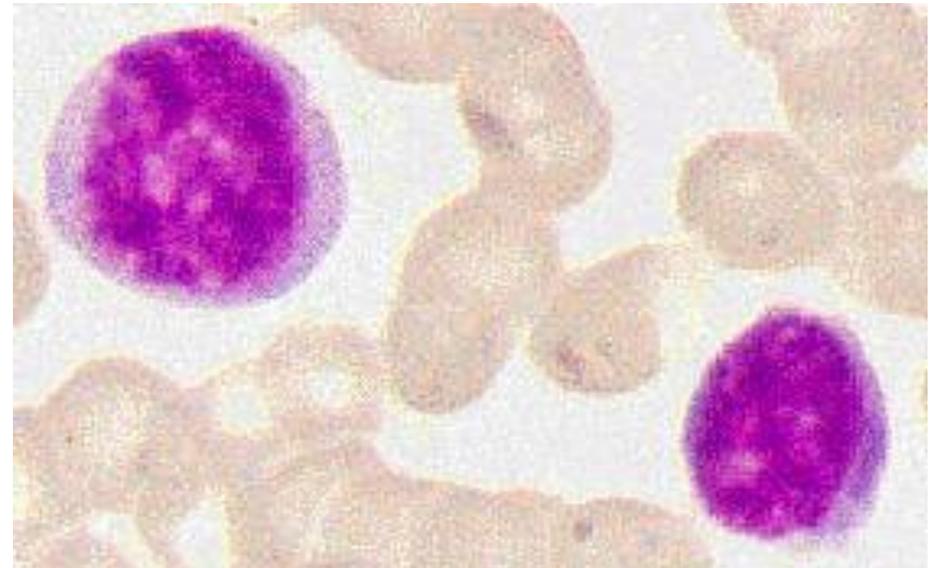
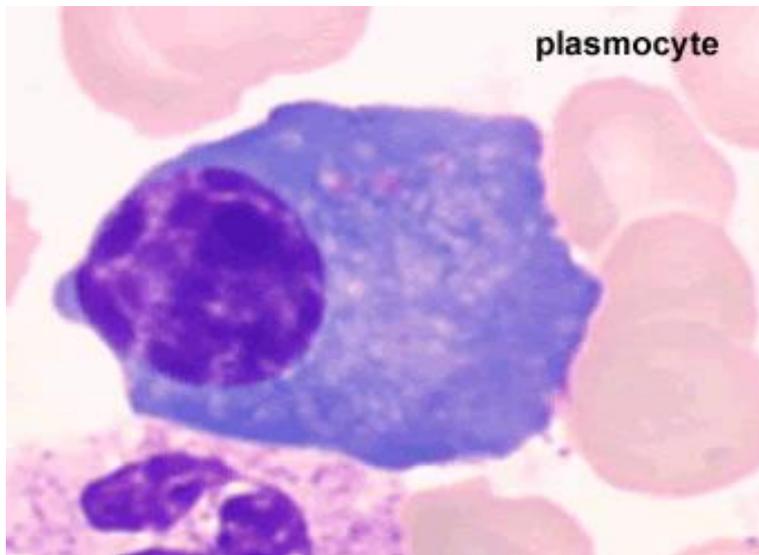
G. Cas des immunoglobulines monoclonales.

1. Généralités.

Le terme d'immunoglobuline monoclonale se réfère au produit de sécrétion d'un clone de lymphocytes de la lignée B.

Cette prolifération monoclonale B peut être maligne mais la présence d'une immunoglobuline monoclonale n'est pas synonyme de malignité.

Lympho-plasmocyte



G. Cas des immunoglobulines monoclonales.

C'est une éventualité fréquente 1% de la population.

IgG	66%	
IgA	15-20%	
IgM	10-18%	Sauf dans l'ouest de la France où elle représente 33%
Chaîne légères	6-8%	
Gammapathies doubles	3%	
IgD	0.2%	
IgE	exceptionnell e	

Circonstances de découverte:

- Dans une symptomatologie typique d'une maladie à immunoglobuline monoclonale
- Dans le cadre d'une insuffisance rénale
- Au décours d'un bilan classique d'orientation inflammatoire

G. Cas des immunoglobulines monoclonales.

2. Diagnostic.

Démarche diagnostique

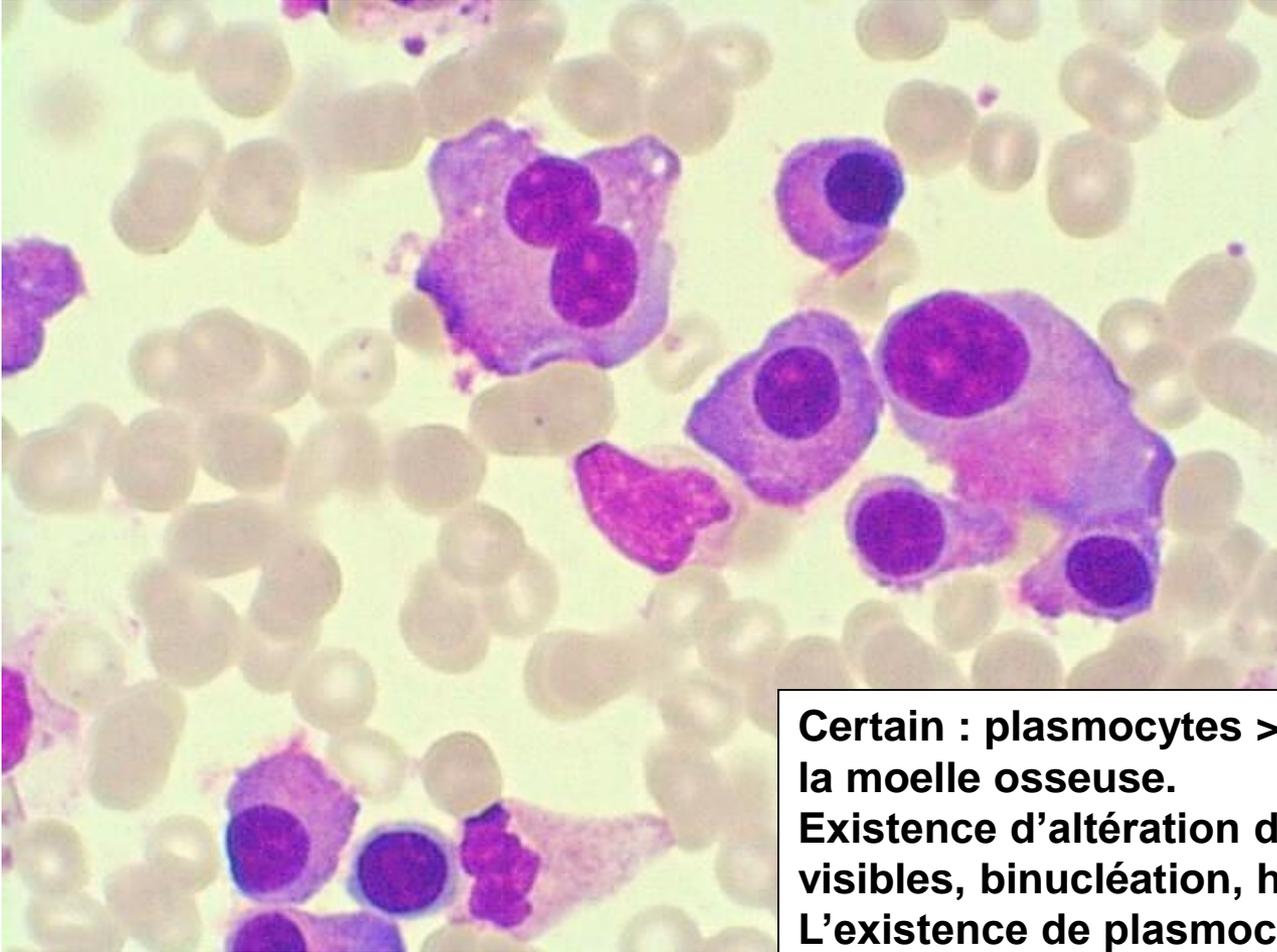
1. Caractérisation et quantification de l'immunoglobuline monoclonale.
 - Electrophorèse des protéines.
 - Mise en évidence du pic et dosage par intégration.
 - Dosage des trois isotypes
 - Immunofixation de caractérisation
 - Recherche des protéines de Bence-Jones dans les urines
 - Recherche de cryoglobuline.
2. Recherche de la prolifération plasmocytaire ou lymphocytaire dans la moelle osseuse ou le ganglion.

Deux situations :

1. L'immunoglobuline est une IgG, une IgA, une chaîne isolée légère ou lourde
2. L'immunoglobuline est une IgM

G. Cas des immunoglobulines monoclonales.

3.1 Maladies à IgG, IgA, chaînes isolées : Myélome.



**Certain : plasmocytes >10% des cellules de la moelle osseuse.
Existence d'altération de type nucléoles visibles, binucléation, hétérogénéité de taille.
L'existence de plasmocytes dystrophique même en petite quantité est un argument positif.**

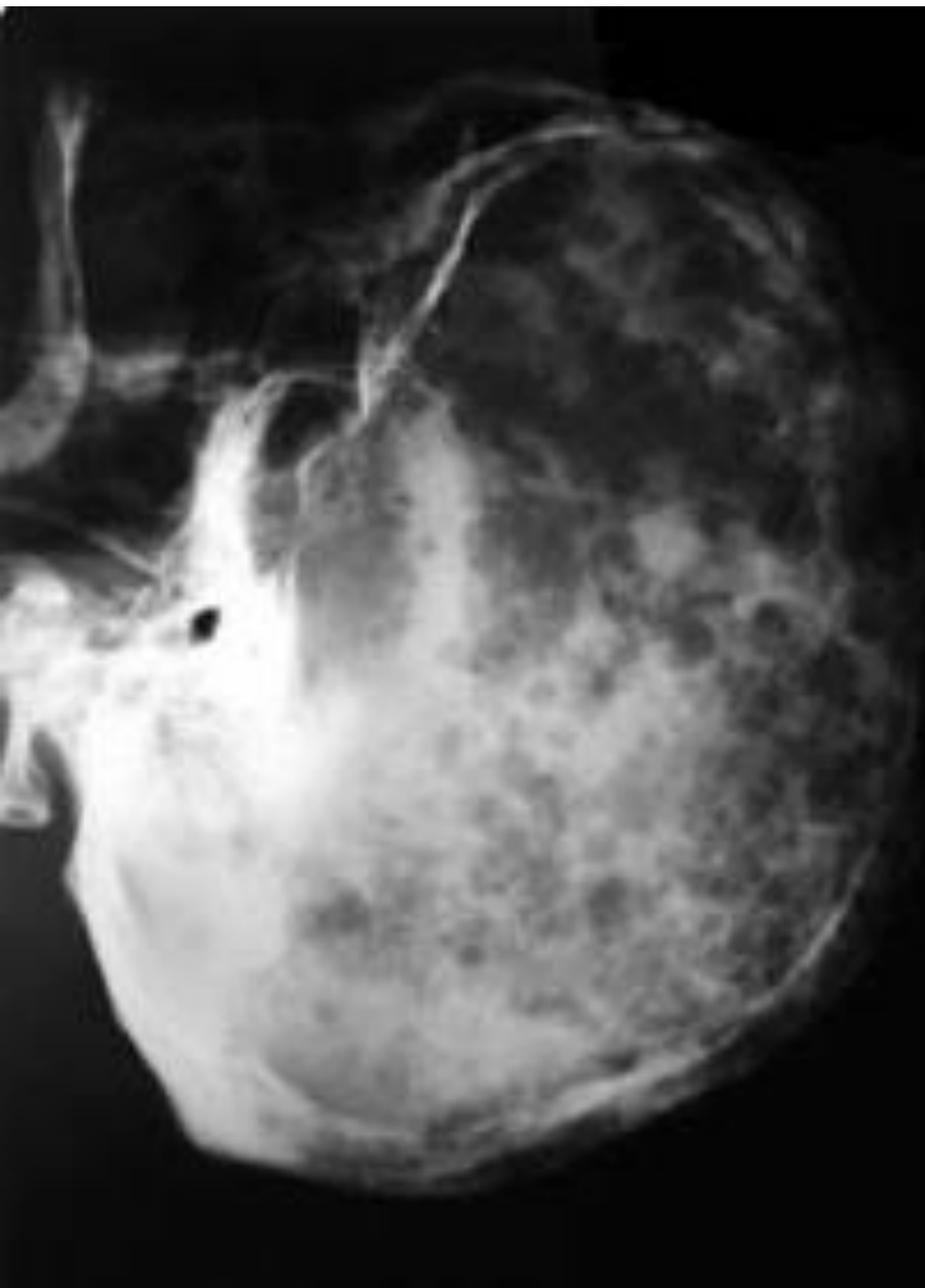
G. Cas des immunoglobulines monoclonales.

3.2 Maladies à IgG, IgA, chaînes isolées : Myélome multiple des os ou Maladie de Kahler (IgG ou A), Maladie des chaînes légères libres ou Maladie des chaînes lourdes.

L'infiltration médullaire peut être responsable:

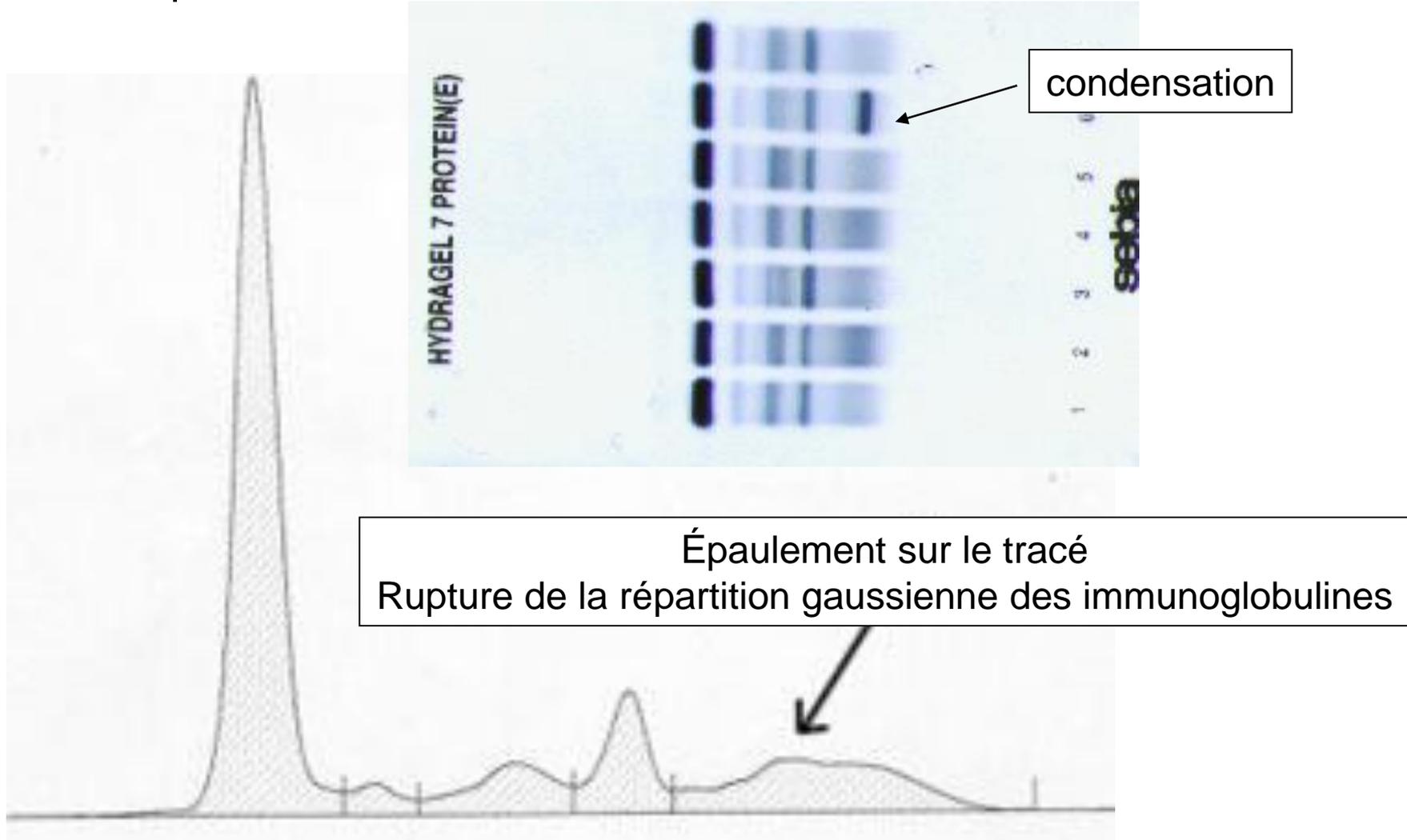
1. D'une insuffisance médullaire globale associée : anémie
2. D'une activation des cytokines et ostéoclastes : déminéralisation à l'emporte pièce associé à des douleurs, des fractures spontanées et éventuellement d'une hyper calcémie.

Stade I	Hémoglobine > 10 g/dl, Calcémie normale, absence de liaison osseuse, concentration en immunoglobuline monoclonale IgG<50 g/l et IgA<30g/l Protéine de Bence Jones <4g/24h
Stade II	Stade intermédiaire avec un seul critère du stade III
Stade III	Hémoglobine > 8.5 g/dl, Hypercalcémie, liaison osseuse, concentration en IgG > 70g/l IgA > 50g/l Bence Jones > 12g/24h
Type A ou B	Si insuffisance rénale associée ou non



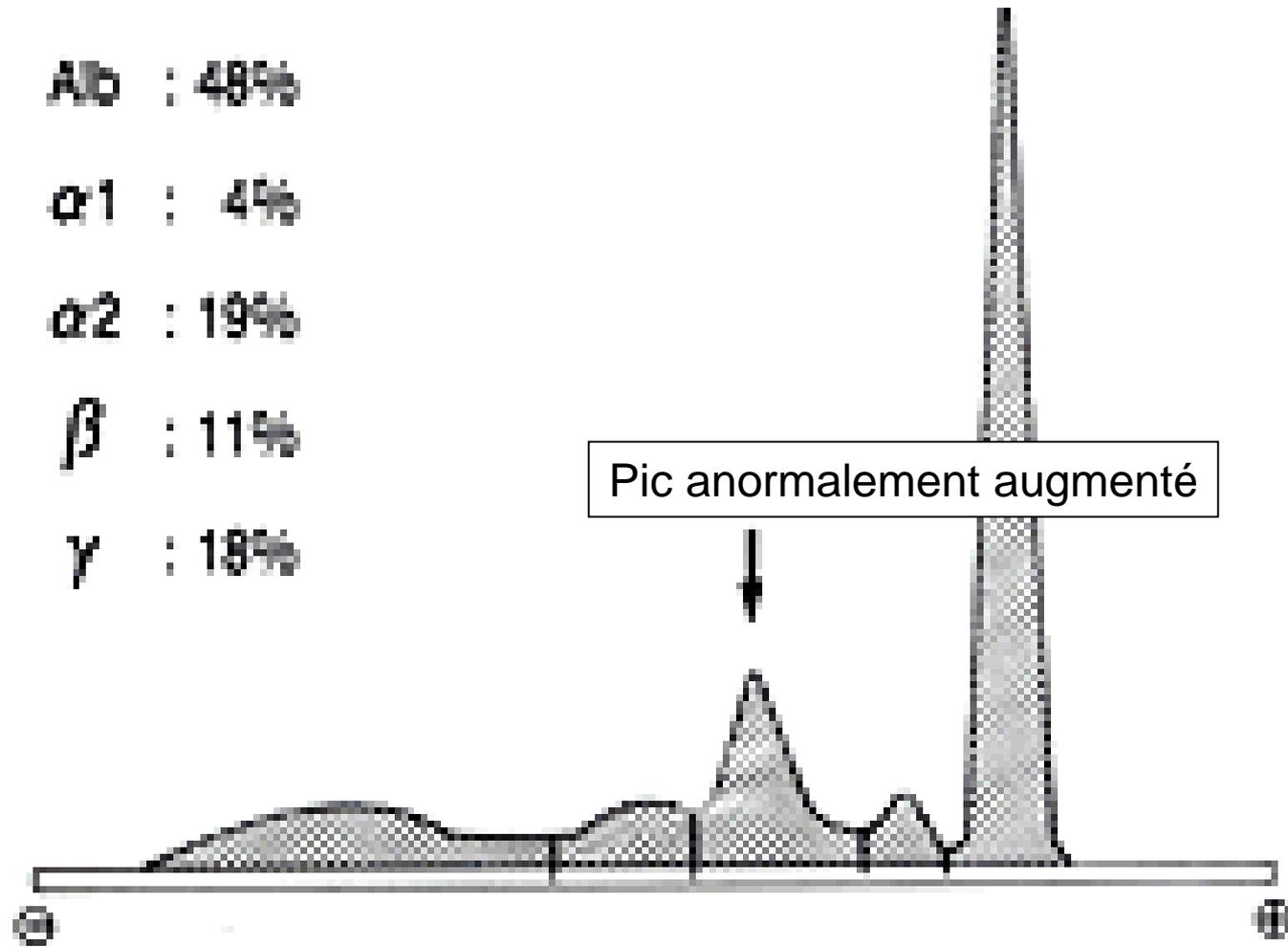
G. Cas des immunoglobulines monoclonales.

3.4 Maladies à IgG, IgA, chaînes isolées : Aspects monoclonal à l'électrophorèse.



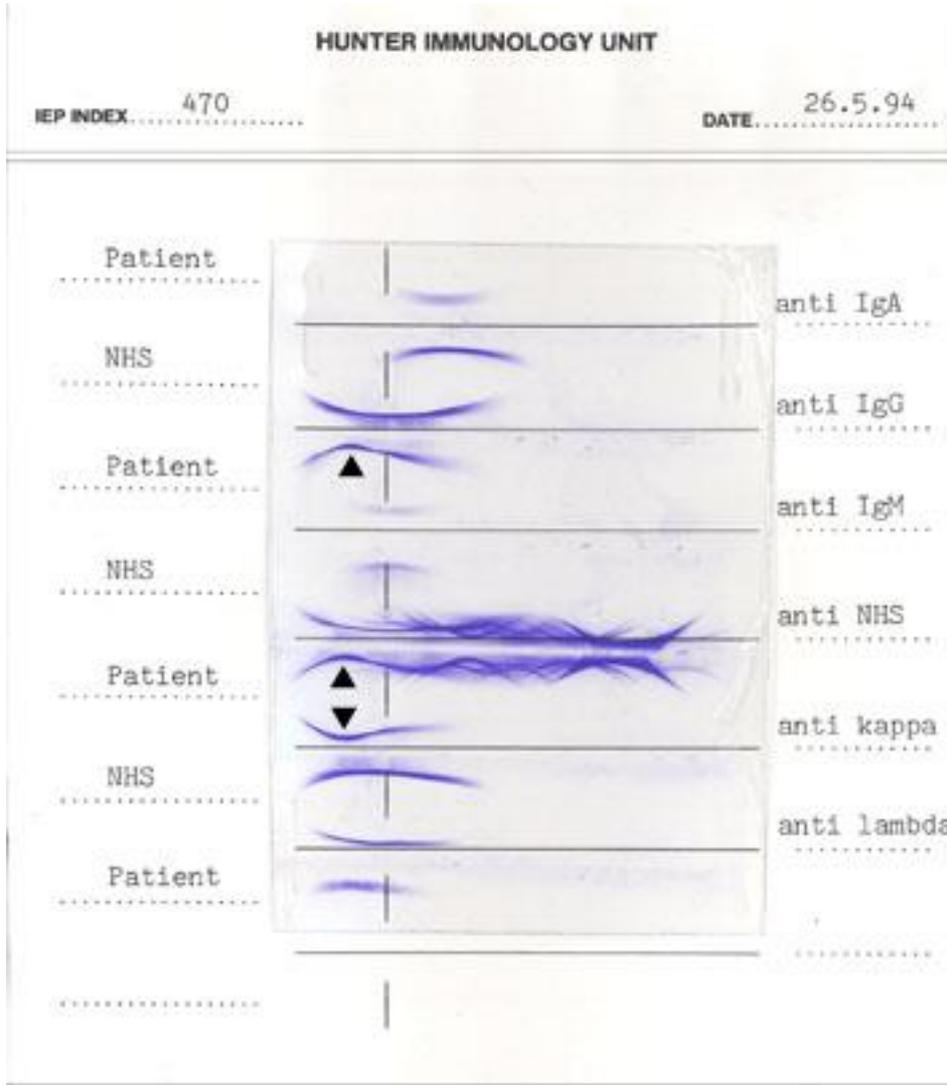
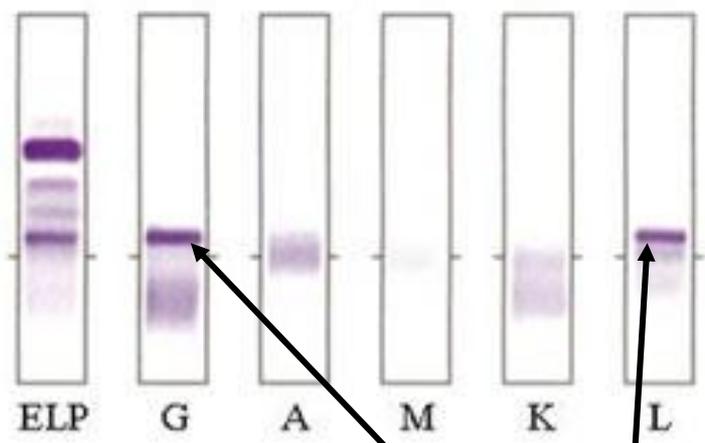
G. Cas des immunoglobulines monoclonales.

3.5 Maladies à IgG, IgA, chaînes isolées : Aspects monoclonal à l'électrophorèse.



G. Cas des immunoglobulines monoclonales.

3.6 Maladies à IgG, IgA, chaînes isolées : Typage par **immunofixation** ou immunoélectrophorèse



G. Cas des immunoglobulines monoclonales.

3.7 MGUS gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

Existence d'une immunoglobuline monoclonale sans signe de prolifération tumorale.

- Hémogramme normal
- Absence de plasmocytose médullaire
- Absence de signe radiologique
- Immunoglobuline monoclonale inférieure en général à 20 g/l (IgG) ou 10 g/l (IgA)

A aucun moment on ne peut exclure un myélome débutant, d'autant plus que dans plus de 50% des MGUS on retrouve les anomalies chromosomiques caractéristiques des myélomes. (anomalies de la région « switch » des gènes d'immunoglobulines)

3.8 Dosage de la Béta2microglobuline.

La b2-microglobuline (b2-M) est une petite globuline produite par toutes les cellules nucléées de l'organisme mais surtout les lymphocytes T CD8+ et les lymphocytes B.

La b2-M, en raison de cette parenté structurale avec les chaînes lourdes des Immunoglobulines suggère un gène ancestral commun et appartient donc à la superfamille des immunoglobulines.

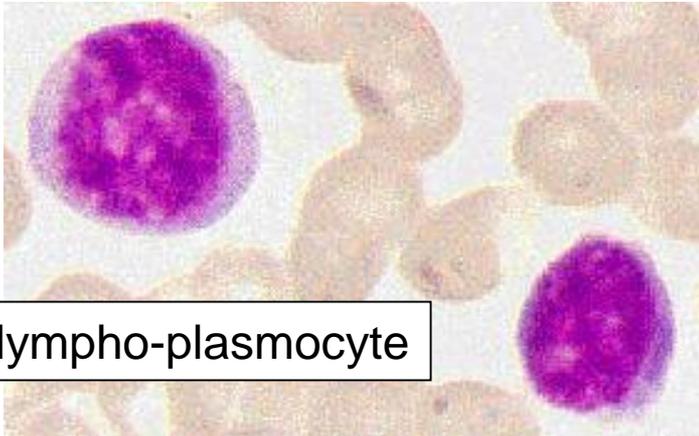
la b2-M synthétisée par les lymphocytes est libérée dans le milieu extracellulaire. Elle a pu ainsi être mise en évidence dans la plupart des liquides biologiques en particulier dans le plasma et l'urine (à partir desquels elle a pu être purifiée chez des patients atteints de myélome). Sa concentration augmente proportionnellement avec la masse tumorale du myélome. VN < 2.5 mg/l Stade III > 4 mg/l

G. Cas des immunoglobulines monoclonales.

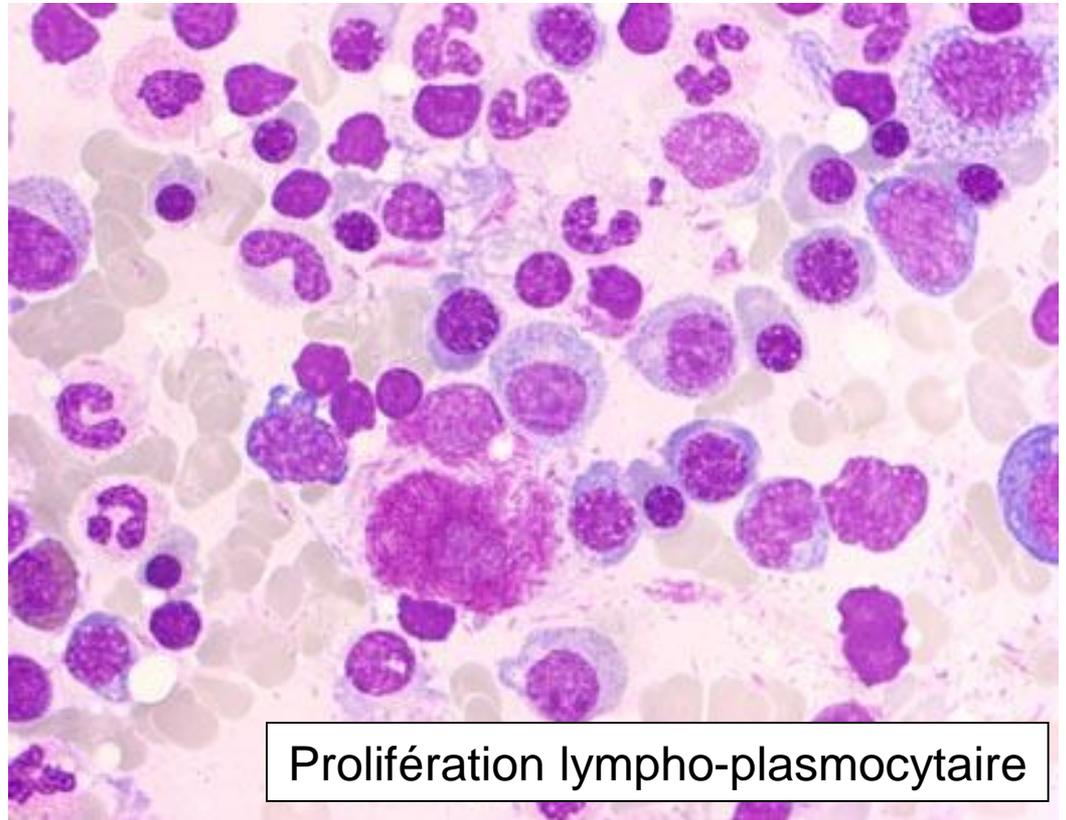
4.1 Macroglobulinémie de Waldenström : IgM monoclonale.

L'immunoglobuline est une IgM associée à une prolifération lymphoïde médullaire très polymorphe, associant lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes.

Le diagnostic différentiel entre la LLLc B, les lymphômes non hodgkiniens et le Waldenström est quelques fois difficile à établir. Ces trois syndromes pouvant sécréter une IgM monoclonale.



lympho-plasmocyte



Prolifération lympho-plasmocytaire

G. Cas des immunoglobulines monoclonales.

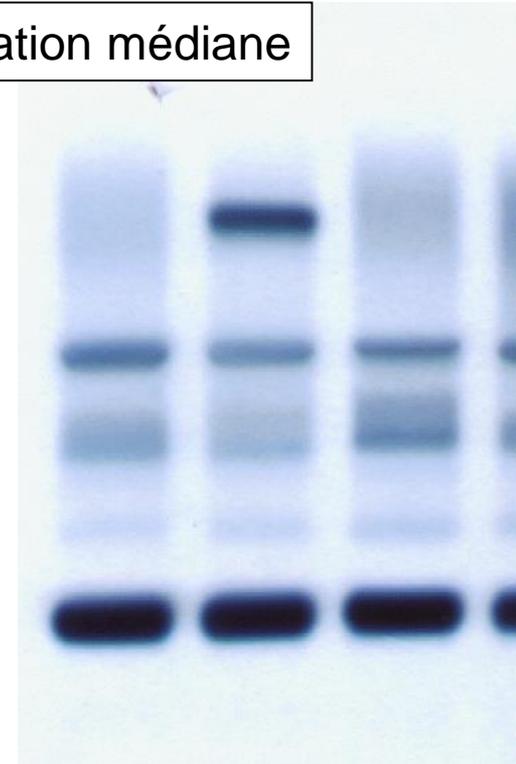
4.2 Macroglobulinémie de Waldenström.



Condensation médiane

-

+



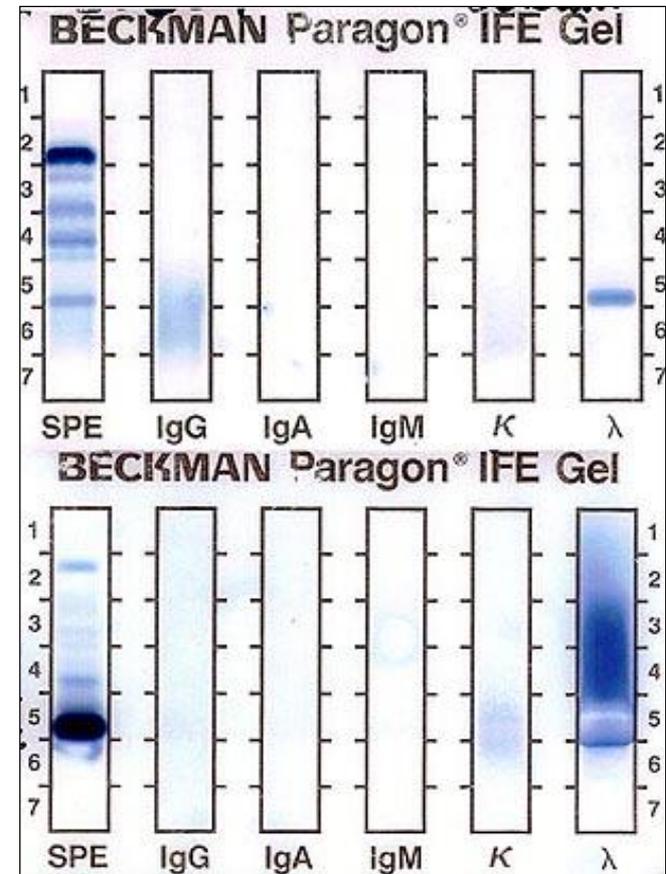
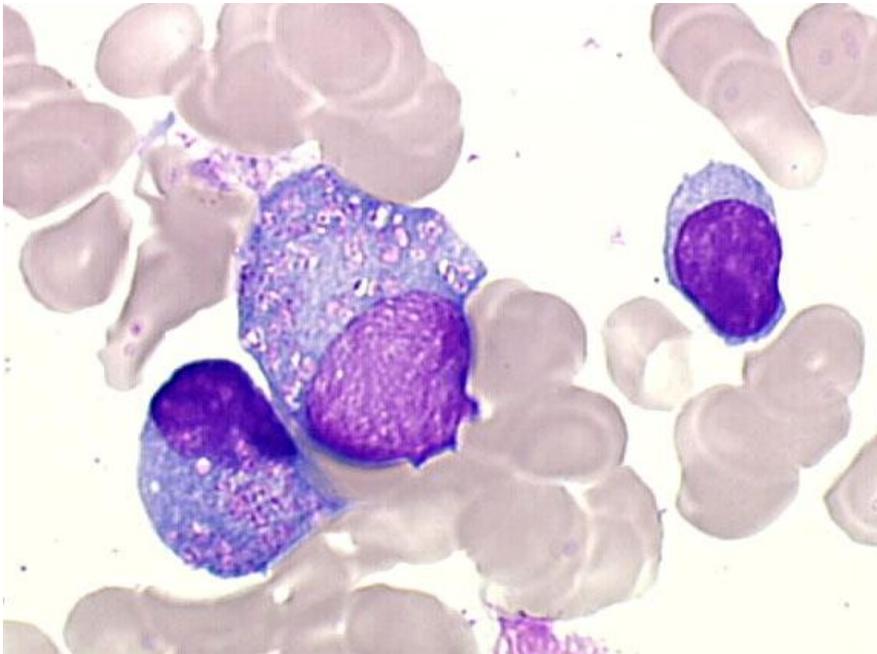
- aspect avéré et symptomatique
- non symptomatique
- de signification indéterminée

G. Cas des immunoglobulines monoclonales.

5.1 Autres pathologies monoclonales.

- Leucémie B et lymphômes
- Maladie des chaînes lourdes
- Maladie des chaînes légères

Chaîne légère



G. Cas des immunoglobulines monoclonales.

5.3 Complications liées aux immunoglobulines monoclonales.

1. Hyperviscosité sanguine
2. Troubles de la coagulation
3. Amylose : dépôts et précipitation dans les tubules du rein des immunoglobulines en excès responsables à moyen ou long terme d'une insuffisance rénale.
4. Cryoglobuline
5. Maladie des agglutinines froides
6. Neuropathie liée aux IgM antimyéline. Anti ganglioside GM1 anti MAG
7. Hémophilie acquise.....

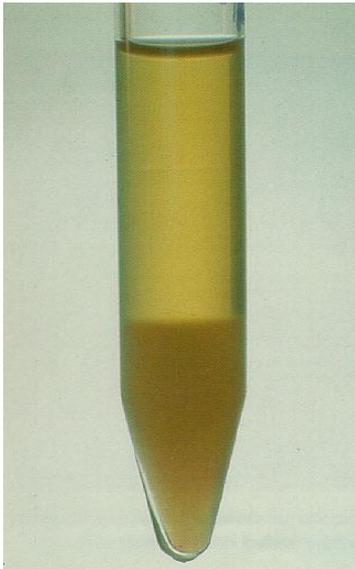
G. Cas des immunoglobulines monoclonales.

6. Cryoglobulines.

Une cryoglobulinémie est définie par la présence, lorsque le sérum est laissé à $+4^{\circ}\text{C}$, d'un précipité qui a les propriétés de se redissoudre lors du réchauffement du sérum.

Il en existe de trois types:

1. les cryoglobulines monoclonales composées d'immunoglobulines avec uniquement une classe ou sous-classe de chaînes lourdes et légères ;
2. les cryoglobulinémies mixtes avec un constituant monoclonal qui sont composées d'Ig appartenant à deux classes différentes, l'une d'entre elles étant monoclonale;
3. les cryoglobulinémies mixtes polyclonales, qui sont composées d'Ig polyclonales appartenant habituellement à deux classes (ou plus) différentes.



G. Cas des immunoglobulines monoclonales.

7. Protéinurie de Bence-Jones.

