

Les cancers digestifs dans la mucoviscidose

Epidémiologie et dépistage

Dr Clémence MARTIN

Service de Pneumologie et Centre de Référence Maladie Rare – Mucoviscidose de l'adulte, Hôpital Cochin, AP-HP

Institut Cochin UMR 1016; Equipe "Infections pulmonaires et systémiques aiguës et chroniques"



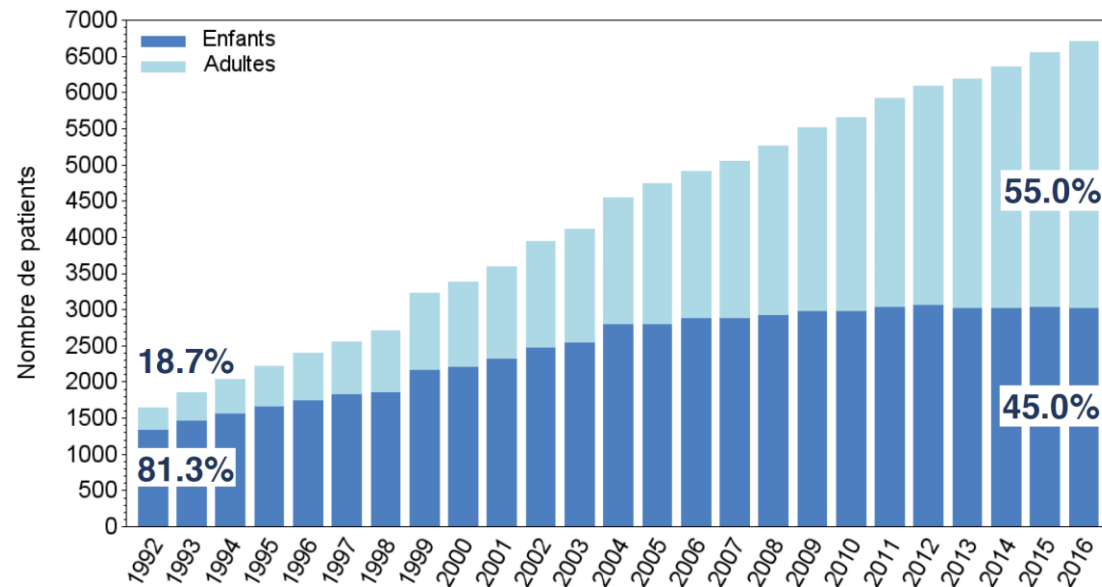
Evolution démographique de la mucoviscidose

Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries

Pierre-Régis Burgel^{1,2,9}, Gil Bellis^{3,9}, Hanne V. Olesen⁴, Laura Viviani⁵, Anna Zolin⁵, Francesco Blasi⁶ and J. Stuart Elborn^{7,8} on behalf of the ERS/ECFS Task Force on The Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe¹⁰



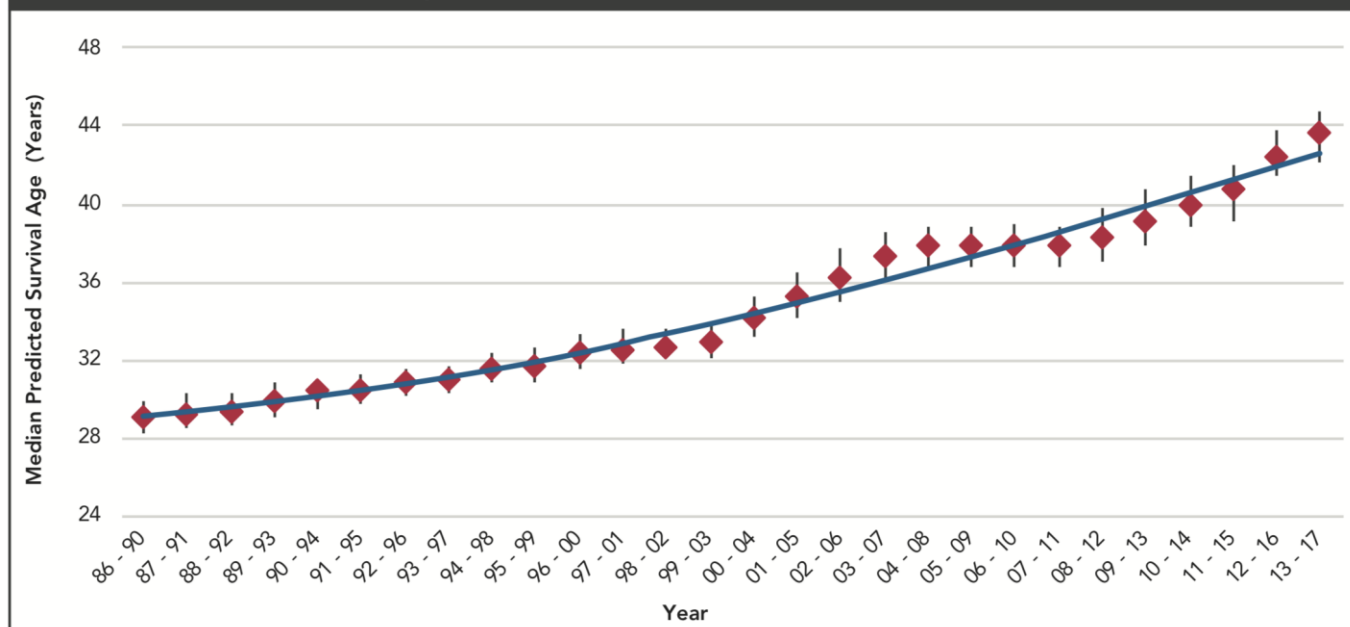
Des prévisions qui se confirment....



Registre français de la mucoviscidose 2016

Une population majoritairement d'adulte qui vieillit

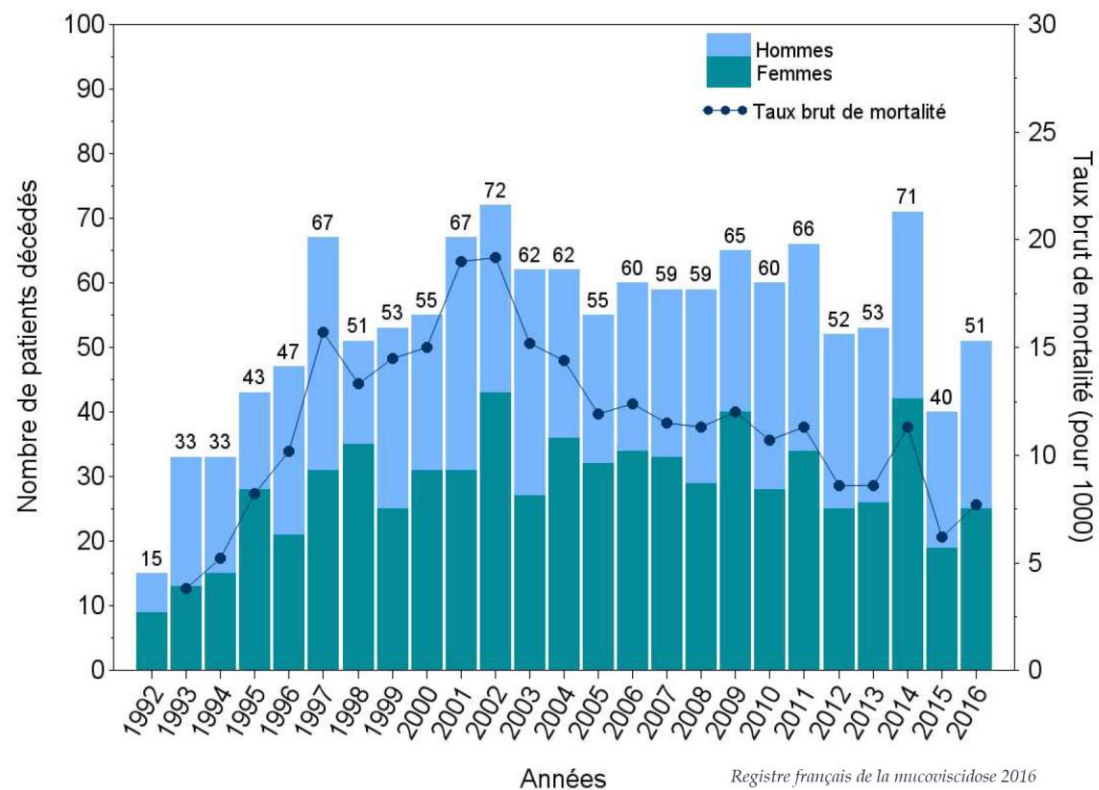
Median Predicted Survival Age, 1986–2017 In Five Year Increments



Annual Data Report 2017 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry

Impact des modificateurs/potentiateurs de CFTR?

Décès par mucoviscidose en France



Registre français de la mucoviscidose 2016

Primary Cause of Death in 2017		
Cause	Number of Individuals	Percent
Respiratory/cardiorespiratory	239	62.9
Transplant-related	61	16.1
Other	38	10.0
Unknown	24	6.3
Liver Disease/Liver Failure	13	3.4
Suicide or Trauma	5	1.3

Annual Data Report 2017 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry

Un taux de mortalité qui décroît

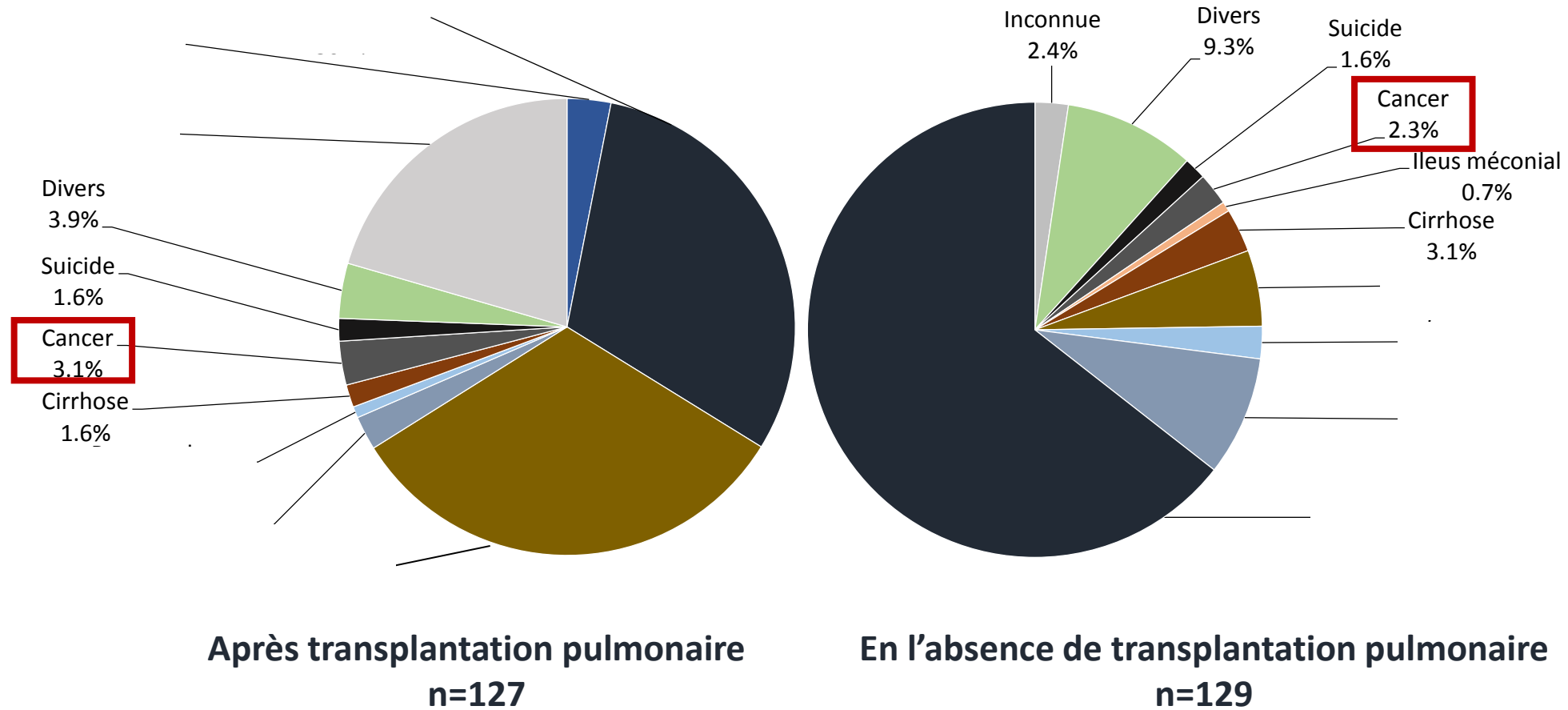
Premières causes de décès :

Respiratoire

En lien avec la transplantation

Autre?

Décès par mucoviscidose en France



En France de 2007 à 2010

Complications chroniques/comorbidités émergentes

Cardiovasculaires

- Obésité: 6 à 18% en surpoids et 1 à 8% d'obèses.
- HTA
- Dyslipidémie

Insuffisance rénale chronique

- Microangiopathie diabétique
- Amylose
- Protéinurie/syndrome néphrotique
- Infarctus rénaux post-emboliques

Post-transplantation

- Insuffisance rénale chronique
- Diabète
- HTA
- Cancers

Génito-urinaires

- Incontinence urinaire (30 à 60% chez la femme et 15% chez les hommes)

Troubles mentaux

- Anxiété
- Dépression

Et les cancers....

Regard L et al. Ageing with cystic fibrosis. *Rev Pneumol Clin*. 2018 Oct;74(5):279-291.

Regard L, et al. Acute and chronic non-pulmonary complications in adults with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2019 Jan;13(1):23-38.

Maisonneuve P et al. Cancer Risk in Cystic Fibrosis: A 20-Year Nationwide Study From the United States. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2013 Jan 16;105(2):122-9

Cancers et mucoviscidose

41 188 patients mucoviscidosiques non transplantés suivis pendant 20 ans dans 250 centres de référence pour la mucoviscidose aux US.

Pas de différence pour tous les cancers confondus,
Augmentation significative du risque pour:

- les **cancers digestifs (SIR de 3,5)**,
- les cancers des testicules (SIR de 1,7)
- Hémopathies lymphoïdes (SIR de 2)

2749 patients mucoviscidosiques transplantés suivis pendant 20 ans

Augmentation du risque de cancer (SIR 2,7) et encore plus marqué si **cancer digestif (SIR 17.3)**

Cancers digestifs et mucoviscidose

Cancers

- Colo-rectal (**x 6.2 pré-TPx, x 30.1 post-TPx**) – Dysbiose intestinale ++
- Intestin grêle (**x 11.5 pré-TPx, x 52.5 post-TPx**), bas oesophage (**x 35.8 post-TPx**), voies biliaires (**x 11,4 pré-TPx, x 31.9 post-TPx**)
- Testiculaire (Risque x 1.7), hémopathies malignes (Risque x 2), LNH, Col de l'utérus?
- Radio-induits?

Cancers digestifs et mucoviscidose

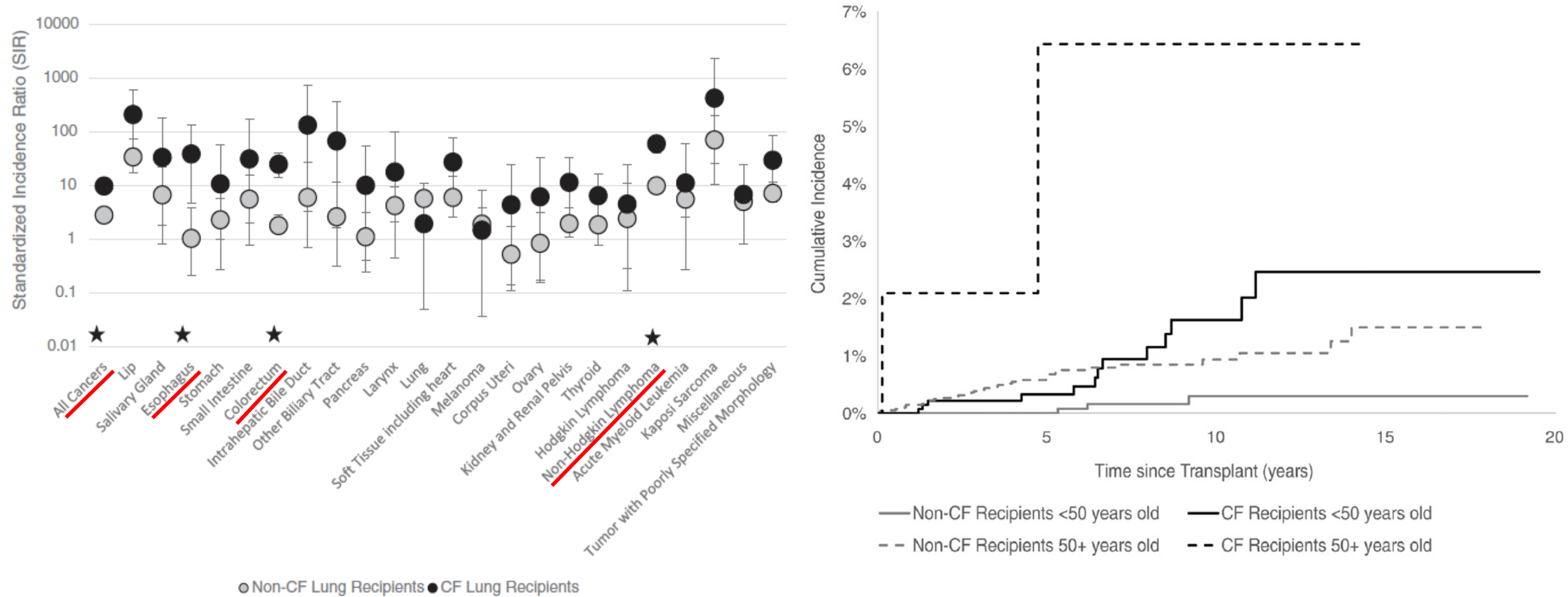
Etude monocentrique prospective conduite de 2008 à 2015:

- 88 patients de plus de 40 ans (dont 17 TPx)
- 27 patients entre 30 et 39 ans

Augmentation de la fréquence de lésions précancéreuses chez les patients mucoviscidosiques (43/88 polypes adénomateux (50%), dont 20 dysplasiques; 3 cancers)

Fréquence plus élevée chez les patients de plus de 40 ans

Cancers digestifs et mucoviscidose



10179 patients transplantés pulmonaires dont 1681 mucoviscidosiques

Données obtenues à partir du registre américains des transplantés et de 16 registres de cancer

A.K. Fink et al. / Journal of Cystic Fibrosis 16 (2017) 91–97

Cancers digestifs et mucoviscidose: pourquoi?

Dysfonction CFTR?

Fonction ou expression aberrante
ou mutation de CFTR retrouvées
dans de nombreux cancers

Colorectal cancer

Down-regulation

CFTR mRNA expression is positively correlated with survival
Independent prognostic determinant

Cancer type	Expression, Methylation and Polymorphisms	Clinical implication	Citations
Reproduction system			
Ovarian cancer	Up-regulation	High CFTR expression is correlated with advanced stage, poor histological grades and high CA-125	Xu et al. [47] and Zhu et al. [46]
Endometrial carcinoma	Up-regulation	Unknown	Xia et al. [50]
Cervical cancer	Up-regulation	The combination of CFTR and NF-κB is positively associated with stage, histological grade, lymph node metastasis, and invasive interstitial depth	Peng et al. [49], Wu et al. [143] and Royse et al. [48]
Breast cancer	DeltaF508 carrier related to higher grade III (1) Down-regulation (2)	Low mRNA expression is correlated with poor prognosis	(1) Southey et al. [183] (2) Zhang et al. [76]
Prostate cancer	IVS8-5T allele protects against prostate cancer (1) Hyper-methylation (2) Down-regulation (3)	CFTR methylation indicates the population at higher risk of therapeutic failure	(1) Qiao et al. [35] (2) Ashour et al. [21] (3) Xie et al. [41]
Respiratory system			
Nasopharyngeal carcinoma	Down-regulation	CFTR protein expression is positively correlated with survival	Tu et al. [37]
Lung cancer	DeltaF508 deletion is found in 1/9 lung cancer patients(1) CFTR deletion carrier protects against lung cancer (2) Down-regulation(3)	CFTR methylation is correlated with worse survival in young patients Low mRNA expression is correlated with advanced staging, prognosis	(1) Jung et al. [189] (2) Li et al. [36] (3) Son et al. [20], Li et al. [43] and Tian et al. [42] (4) Son et al. [20]
			Yu et al. [22] and Zhao et al. [44]
			Oh et al. [190]
			Gharahkhani et al. [191]
			Ding et al. [23] and Moribe et al. [38]
Pancreatic adenocarcinoma	CFTR mutations is not significantly different in patients (1) CFTR mutation is a risk factor for smokers and young patients (2)	Unknown	(1) Malats et al. [192], Matsubayashi et al. [193], Piepoli et al. [194] and Schubert et al. [195] (2) McWilliams et al. [30], McWilliams et al. [196] and Hamoir et al. [197]
Gastric cancer	Up-regulated in advanced stage	Serum level of CFTR, along with CD199 and CEA, can be diagnosis factors	Suh et al. [45] and Liu et al. [184]
Colorectal cancer	Down-regulation	CFTR mRNA expression is positively correlated with survival Independent prognostic determinant	Sun et al. [39] and Than et al. [40]

Cancers digestifs et mucoviscidose: pourquoi?

Dysfonction CFTR?

Characteristic	CF patients	Person-years	Bowel cancer	
			Obs/Exp	SIR (95% CI)
ALL patients	41 172	344 114	31/4.6	6.7 (4.6 to 9.4)
Sex				
Female	19 705	161 082	9/2.0	4.6 (2.2 to 8.3)
Male	21 467	183 031	22/2.6	8.4 (5.4 to 12.4)
Age, y†				
0–19	31 425	231 811	3/0.1	23.3 (5.9 to 63.3)
20–29	15 476	67 685	1/0.6	1.7 (0.1 to 8.4)
30–39	7 097	30 592	7/1.0	6.9 (3.0 to 13.6)
40–49	2 782	10 751	11/1.3	8.7 (4.6 to 15.1)
≥50	914	3 275	9/1.6	5.6 (2.7 to 10.3)
Genotype				
F508del/F508del	15 384	145 196	10/1.2	8.7 (4.4 to 15.5)
F508del/Other	12 872	109 002	10/2.0	4.9 (2.5 to 8.7)
Other	4 898	32 462	5/0.7	6.9 (2.5 to 15.2)
Not genotyped	8 018	57 453	6/0.7	8.6 (3.5 to 17.9)
Functional genotypes‡				
Severe	22 242	208 939	16/1.8	8.7 (5.1 to 13.8)
Mild	2 680	17 322	3/0.9	3.3 (0.8 to 8.9)
Uncertain	8 232	60 399	6/1.2	5.2 (2.1 to 10.7)
Sweat test value				
≥100 mmol/L	17 952	170 814	17/2.1	8.3 (5.0 to 13.0)
<100 mmol/L	16 014	129 862	7/1.8	3.8 (1.7 to 7.6)
Missing	7 206	43 438	7/0.7	9.5 (4.2 to 18.9)

Cancers digestifs et mucoviscidose: pourquoi?

Dysfonction CFTR?

Multivariable regression analysis of polyp vs. non-polyp formers.

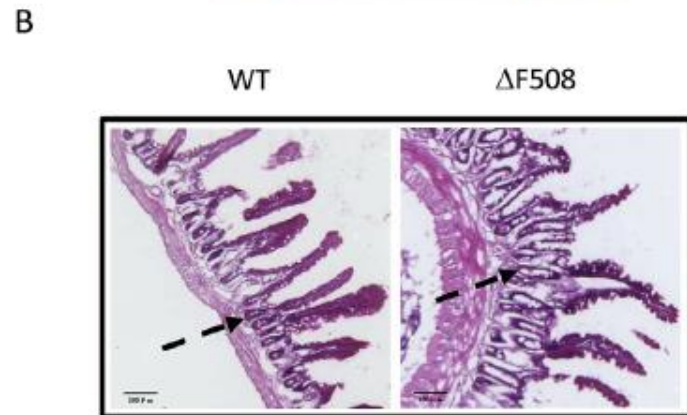
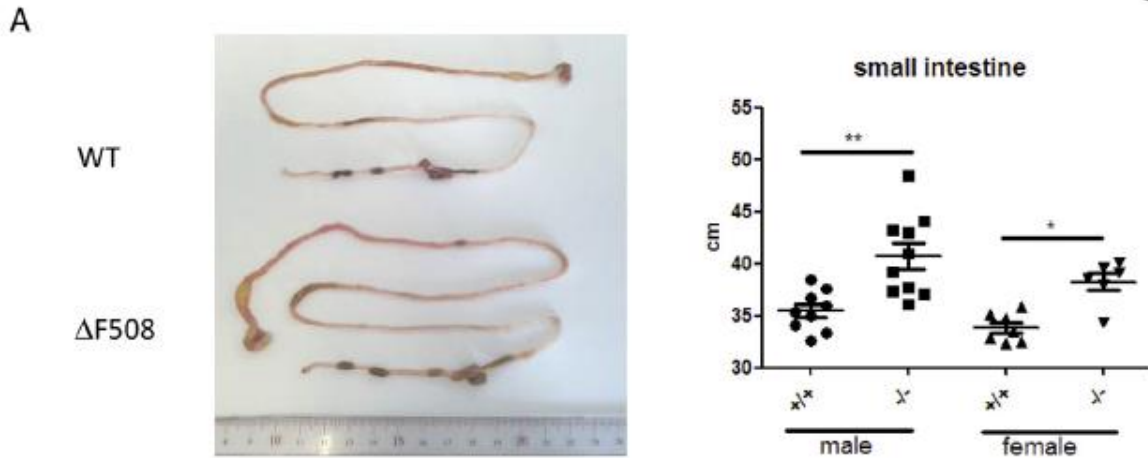
Variable	Polyps presents (48 patients)	Polyps absent (39 patients)	Adjusted OR (95% CI)	P value
Age > 50	19 (40%)	10 (28%)	1.82 (0.64–5.17)	0.2628
Male sex	27 (56%)	17 (44%)	2.18 (0.77–6.17)	0.1411
Δ F508 homozygote	27 ^a (57%)	11 (28%)	3.88 (1.23–12.24)	0.0206 *
Pancreatic insufficiency	40 (83%)	29 (74%)	0.46 (0.12–1.80)	0.2628
CFRD	35 (73%)	15 (38%)	4.15 (1.29–13.40)	0.0171 *
DIOS	9 (19%)	9 (23%)	0.42 (0.12–1.43)	0.1641
Lung transplant	17 (35%)	7 (18%)	2.00 (0.58–6.89)	0.2715

* P < 0.05.

^a One patient with polyps had no genotype information available and was excluded from the analysis.

Cancers digestifs et mucoviscidose: pourquoi?

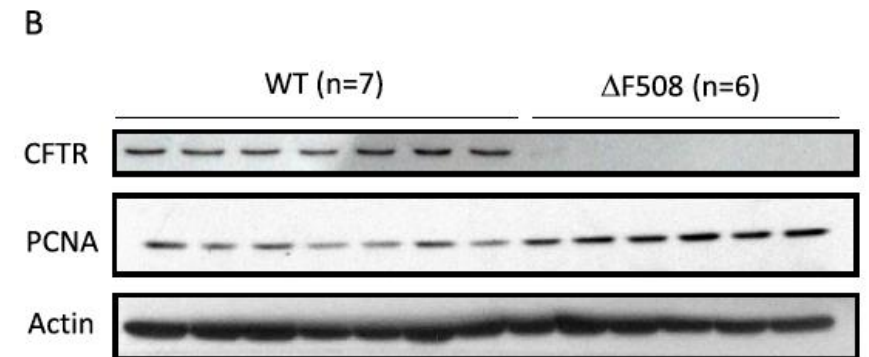
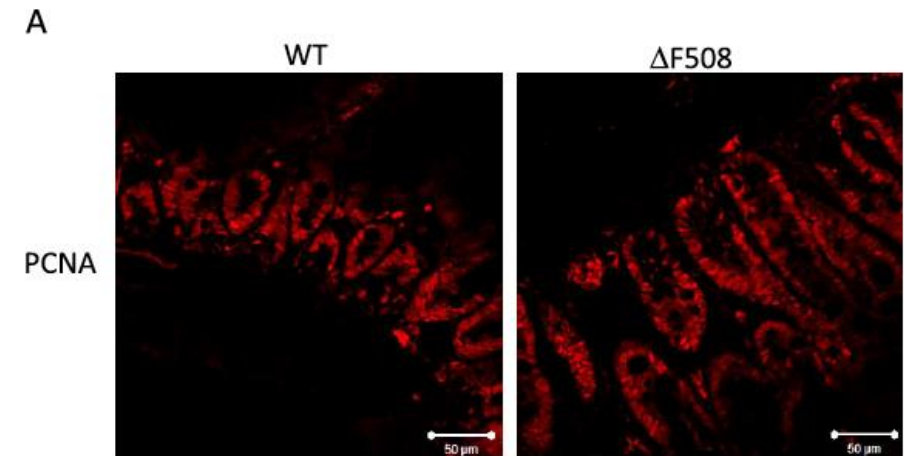
Dysfonction CFTR?



Dysfonction CFTR:

- ↑ prolifération épithéliale
- ↓ la voie hedgehog

Rôle direct sur le développement de cancer?



Cancers digestifs et mucoviscidose: pourquoi?

Dysbiose intestinale?

Dai Z et al. Multi-cohort analysis of colorectal cancer metagenome identified altered bacteria across populations and universal bacterial markers. Microbiome. 2018 Apr 11;6(1):70

Dorsey J et al. Bacterial overgrowth, dysbiosis, inflammation, and dysmotility in the Cystic Fibrosis intestine. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. 2017 Nov;16 Suppl 2:S14–23.

Infection/inflammation chronique?

Qu X et al. Immunological Approaches Towards Cancer and Inflammation: A Cross Talk. Front Immunol. 2018;9:563.

Yasunaga J-I et al. Oncogenic spiral by infectious pathogens: Cooperation of multiple factors in cancer development. Cancer Sci. 2018 Jan;109(1):24–32

Azithromycine?

Bergeron A et al. Effect of Azithromycin on Airflow Decline-Free Survival After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant: The ALLOZITHRO Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Aug 8;318(6):557-566.

Cancers digestifs et mucoviscidose: dépistage?

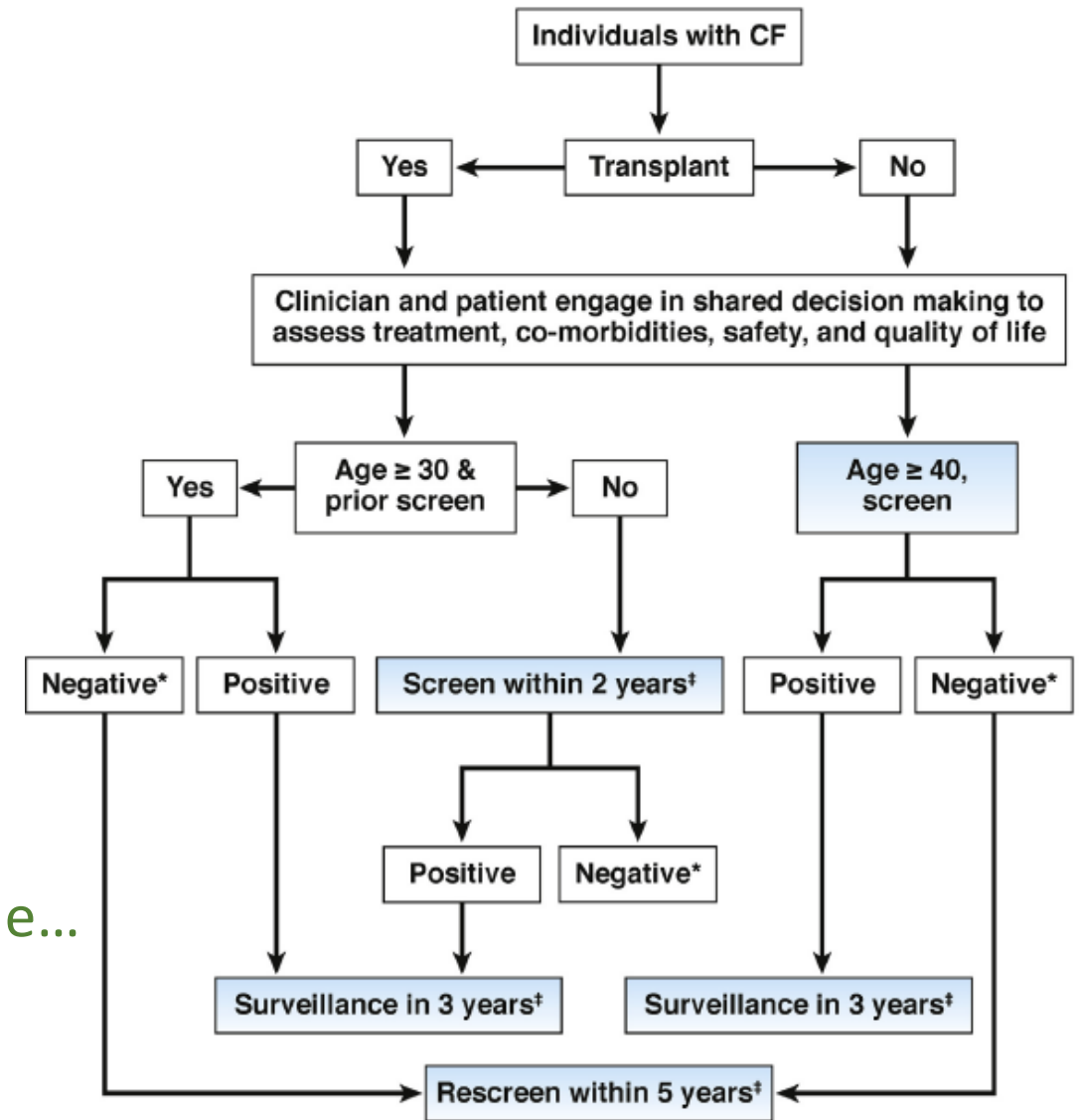
RECOMMANDATIONS ACTUELLES

Dépistage systématique par coloscopie (puis tous les 3 ou 5 ans)

- à partir de l'âge de **40 ans** en l'absence de transplantation d'organe
- à partir de l'âge de **30 ans** si transplantation d'organe

Limites:

- Seuil de 40 ans? Une seule étude monocentrique...
- Coloscopie: acte invasif parfois contre indiqué



Cancers digestifs et mucoviscidose: dépistage?

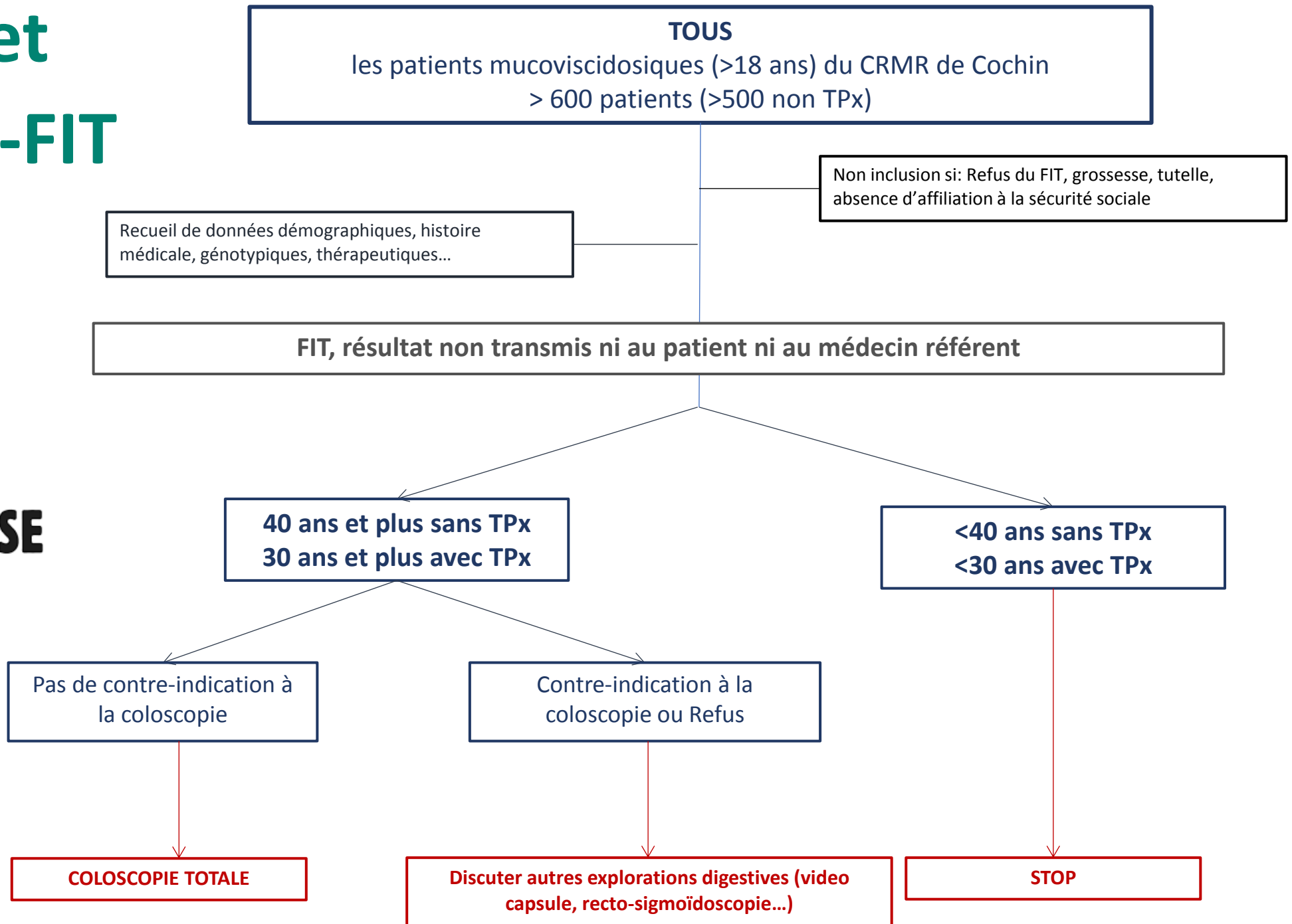
Test immunologique fécal (FIT)

- Non invasif
- Validé pour dépister le CRC dans la population générale de 50 ans à 75 ans

Projet MUCO-FIT



Projet MUCO-FIT



Cancers digestifs et mucoviscidose: dépistage?

Test immunologique fécal (FIT)

- Non invasif
- Validé pour dépister le CRC dans la population générale de 50 ans à 75 ans

Projet MUCO-FIT



Etude prospective, monocentrique

- Evaluer la capacité du FIT à dépister le cancer colorectal ou des lésions précancéreuses (polypes coliques) dans la population mucoviscidosique adulte
- Définir un seuil de positivité du FIT chez les patients mucoviscidosiques de plus de 40 ans (non-TPx) et de plus de 30 ans (TPx)
- Estimer un taux de positivité dans la population mucoviscidosique adulte
- Rechercher des facteurs cliniques/génétiques corrélés à un résultat positif de FIT afin d'identifier les patients plus à risque de cancer colo-rectal.

En attendant les résultats de
Muco-FIT....
Je vous remercie pour votre attention

