

# **Syndrome HNPCC : Détection et Conduite à tenir**

Tursac octobre 2006. Pauline Roumeguère, Bordeaux

- Forme la plus fréquente des cancers colorectaux familiaux : 2 à 4 % des CCR
- Maladie génétique, autosomique dominante
- Mutation d'un gène de réparation de l'ADN
- Prédispose à d'autres cancers du spectre HNPCC :
  - Restreint : endomètre, grêle, voies urinaires
  - Élargi : estomac, pancréas, voies biliaires, glioblastome, adénome sébacé, kératoacanthome
- Diagnostic : néoplasie colique en contexte familial (Amsterdam II) et mutation constitutionnelle délétère.

# Critères cliniques : Amsterdam II vs Bethesda II

## **AMSTERDAM** (tous les critères)

- Au moins 3 sujets atteints de cancers du spectre HNPCC restreint
- Au moins 1 sujet est parent au 1er degré avec 2 autres
- Au moins 2 générations successives
- Au moins 1 cas < 50 ans
- PAF exclue

## **BETHESDA** ( au moins 1 critère)

- CCR < 50 ans
- 2nd CCR synchrone ou métachrone
- 2nd cancer du spectre HNPCC élargi
- Anatomopathologie évocatrice et MSI < 60ans
- CCR avec au moins 1 parent au 1er degré présentant une tumeur du spectre HNPCC < 50 ans
- CCR avec au moins 2 parents au 1er ou 2eme degré présentant une tumeur du spectre HNPCC, indépendamment de l'âge



Critères spécifiques (80%)  
mais peu sensibles (50%),  
+ chez 2,8% des CCR

Critères sensibles  
mais peu spécifiques (20%),  
+ chez 25% des CCR

## Anomalies génétiques du syndrome HNPCC

- MMR (MisMatch Repair) : un des systèmes protéiques de réparation de l'ADN
- Les gènes MMR en cause :
  - MLH1 (MutL Homolog Human 1)
  - MSH2 (MutS Homolog Human 2)
  - MSH6 (MutS Homolog Human 6)
  - PMS2 (Postmeiotic Segregation Increased 2)
- Anomalies génétiques :
  - Mutations ponctuelles
  - Larges délétions (45% des mutations MSH2)

# Diagnostic biologique :

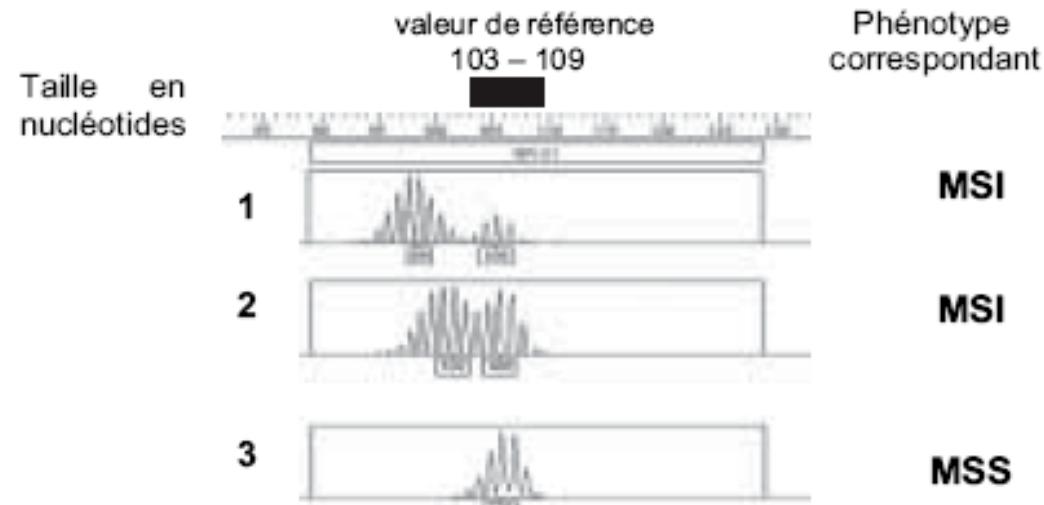
- Séquençage des gènes MMR :
  - Long, complexe, cher  
→ Ne peut être réalisé d'emblée devant toute suspicion
- Screening :
  - Étude du phénotype d'instabilité microsatellitaire des cellules tumorales
  - Étude de l'expression du produit des gènes MMR dans les cellules tumorales

# Phénotype d'instabilité microsatellitaire des cellules tumorales

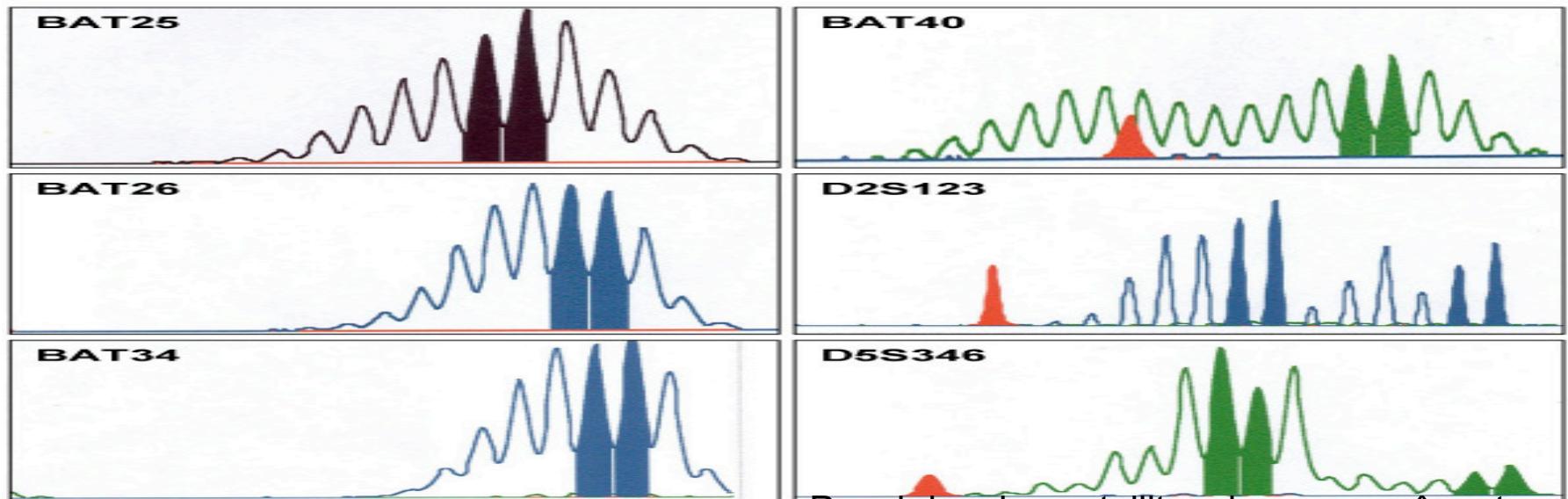
- Microsatellites :
  - Motifs de 1 à 5 nt, répétés
  - Polymorphisme = "n" de répétitions
  - Répétitions difficiles à répliquer fidèlement
  - Constamment altérés en cas d'inactivation d'un MMR
  - Erreurs de réPLICATIONS → ↘ "n"
  - Effet cumulatif à chaque division
- Détermination de l'instabilité :
  - Instabilité =  $\Delta$  "n"
  - Détermination de la longueur d'un microsatellite dans les cellules tumorales , et comparer à sa longueur dans une cellule non tumorale

# Phénotype MSI des cellules tumorales : Technique

- Panel de 5 marqueurs microsatellitaires spécifiques de HNPCC
- Statut MSI si instabilité de 2/3 marqueurs/5 (selon panel)
- Se et spé=100%



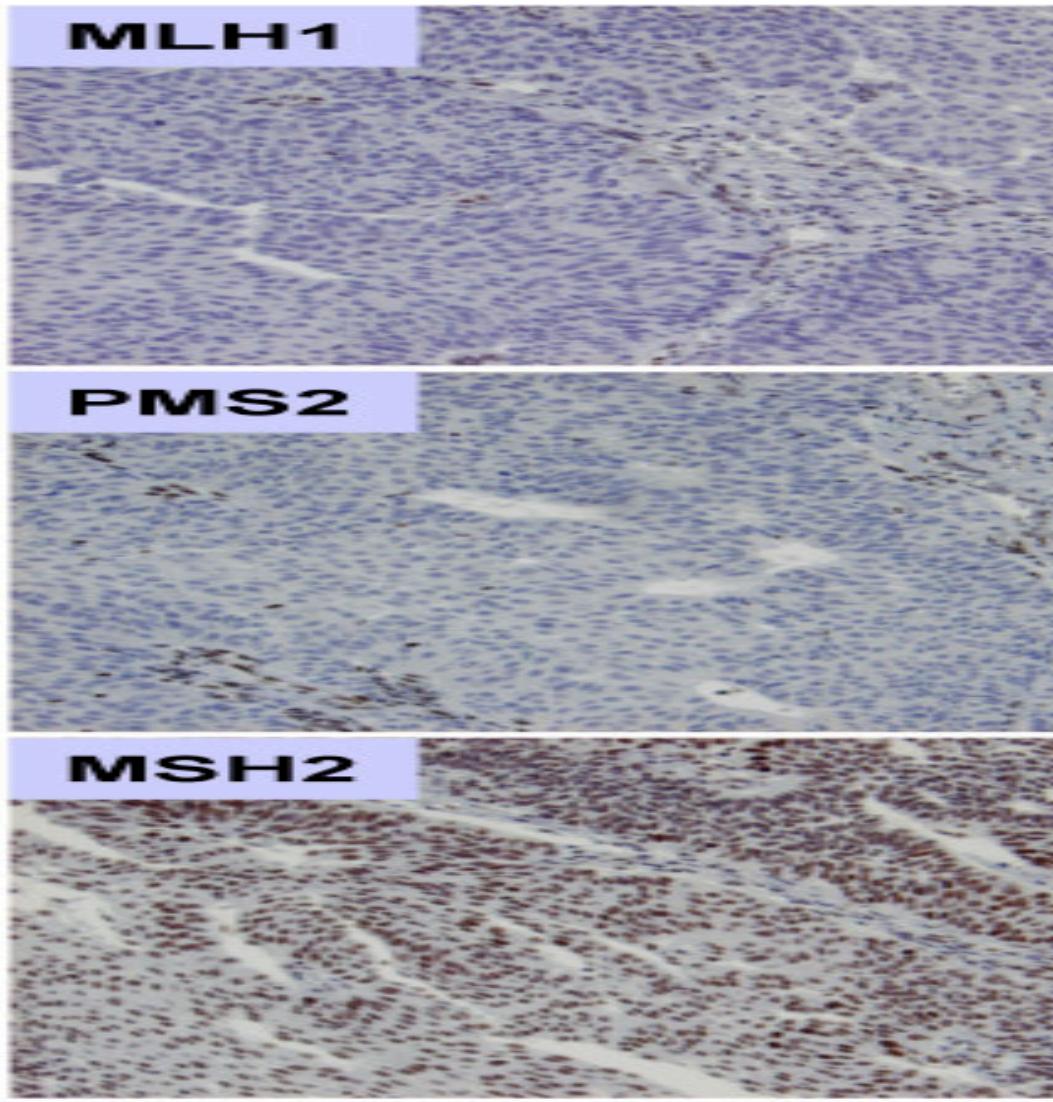
Marqueur microsatellite NR21 dans 3 CCR



Panel de microsatellites dans une même tumeur

# Recherche de la perte d'expression des gènes MMR dans les cellules tumorales

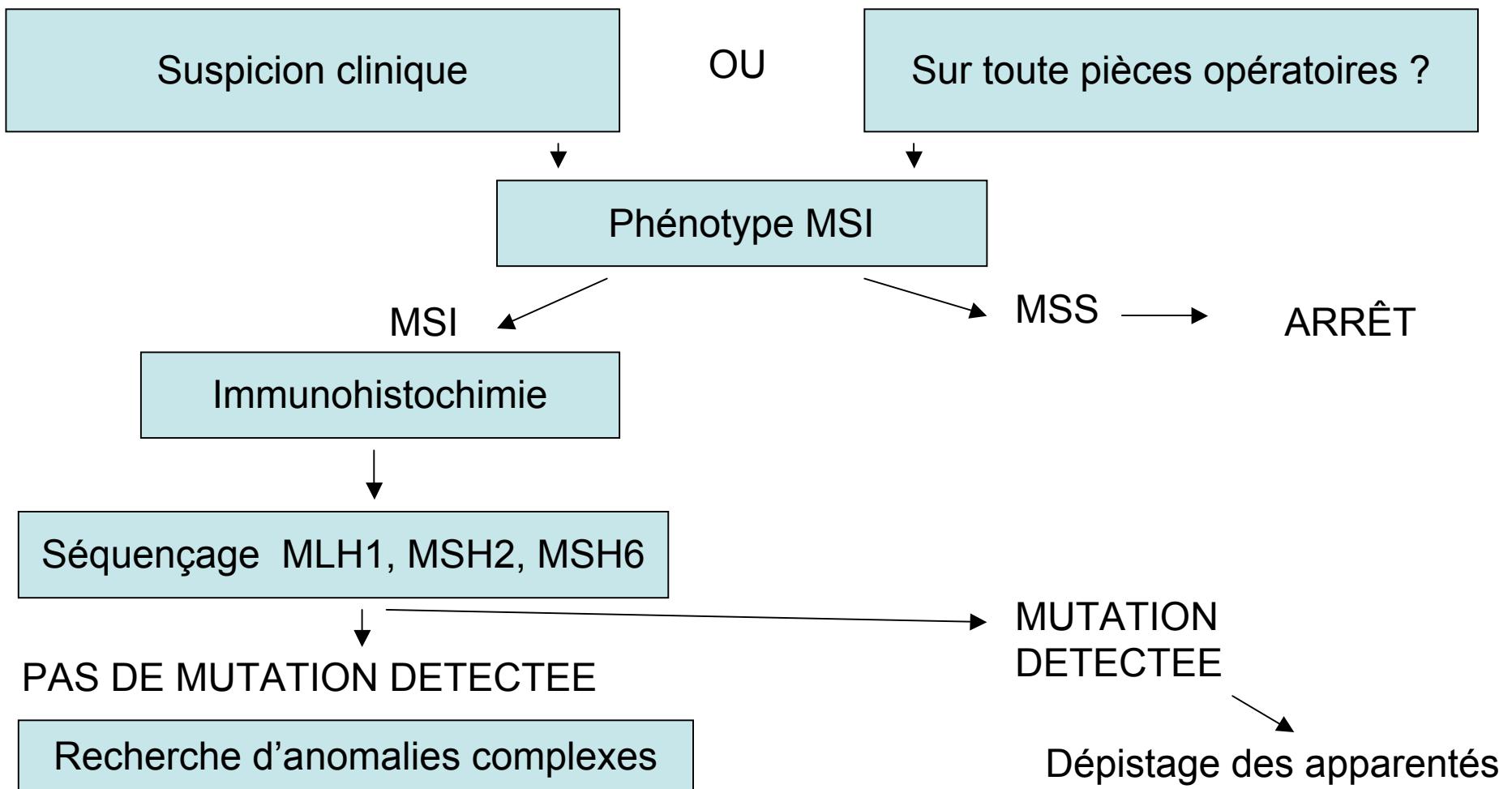
- Expression nucléaire des enzymes de réparation de l'ADN
- Comparaison muqueuse colique saine
- Perte d'expression observée uniquement dans les cellules tumorales
- Sensibilité = 92% spécificité = 100%
- reproductibilité interobs ?
- Possible sur pièces fixées en Bouin



# Recherche des mutations des gènes MMR

- Après information et recueil du consentement
- Sur ADN leucocytaire,
- Stratégie :
  1. Recherche mutation ponctuelle de MLH1 ou MSH2
  2. Recherche mutation ponctuelle des autres gènes
  3. Recherche d'anomalies complexes
    - Grandes délétions
    - Autres...
- Mutation délétère ou polymorphisme ?
  - IHC
  - littérature
  - conséquences prévisibles de la mutation,
  - ségrégation de la mutation ( famille et population )
- Confirmer la mutation

# Stratégie du diagnostic biologique



# Consultation d'oncogénétique : Pour qui ?

- Cas index :
  - Critères Amsterdam II “élargis” (2 cancers du spectre apparentés au 1er degré dont 1 avant 50 ans)
  - < 40 ans
  - ATCD perso de cancer du spectre HNPCC large
  - MSI +, chez < 60 ans
  - MSI+, à tout âge, avec ATCD fam 1er degré de cancer du spectre large HNPCC
- Membres de la famille  
Attention au secret médical !

## Consultation d'oncogénétique : But ?

1. DIAGNOSTIC du syndrome d'HNPPC du cas index
2. RISQUE pour chaque membre de la famille (identification de MCD ou calcul de risque théorique)
3. DEPISTAGE adapté au risque (pénétrance incomplète)

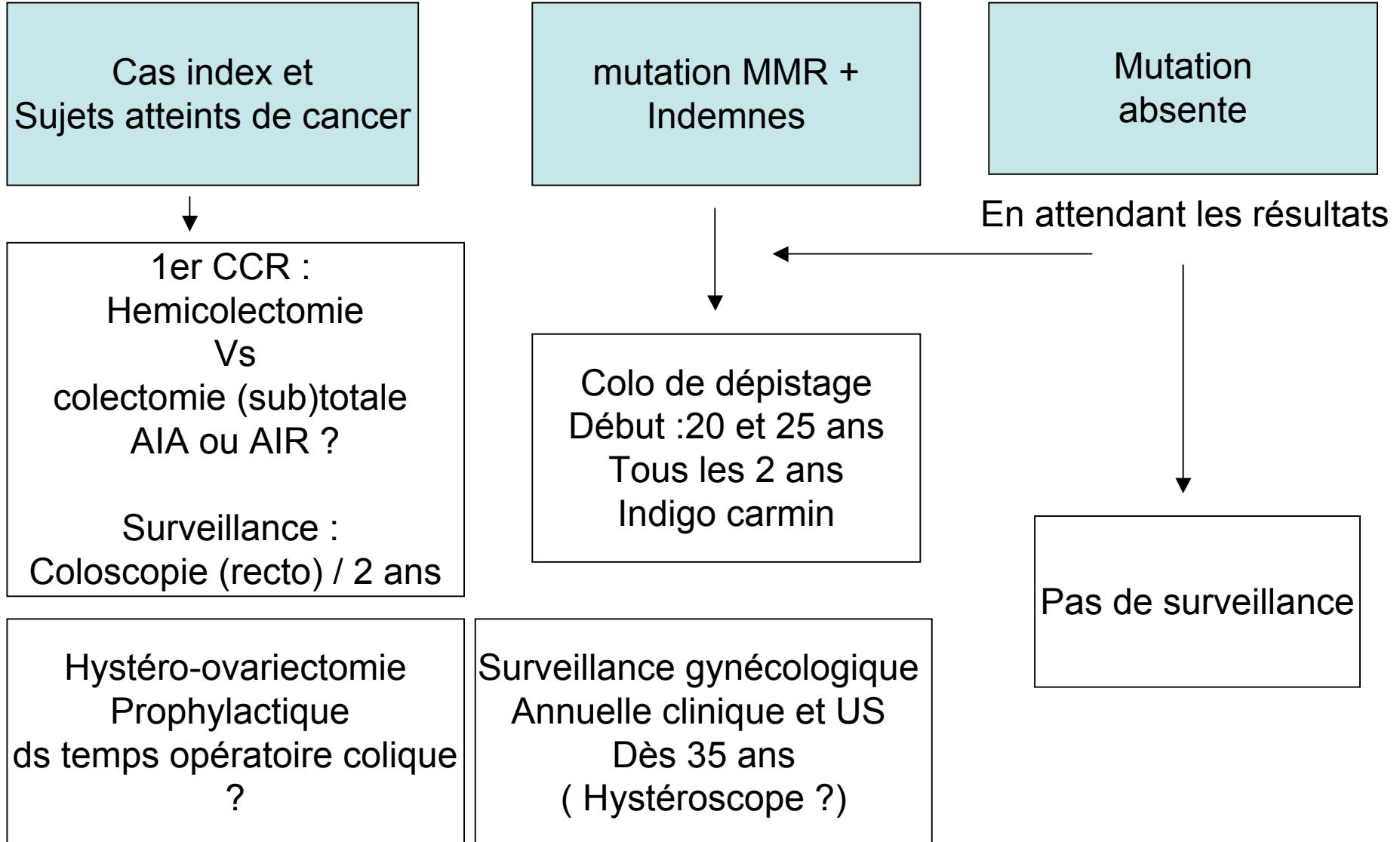
→ Le dépistage permet de diminuer la survenue du cancer (de 60%), la mortalité par CCR et d'augmenter la survie globale du sd HNPCC.

[Jarvinen, Gastroenterology 2000]

# Consultation d'oncogénétique : déroulement ?

- Informations :
  - Le syndrome HNPCC : nature, risques, moyens de dépistage et de traitement
  - Le diagnostic moléculaire : principe, réalisation, limites
  - Les résultats : conséquences médicales et psychologiques, délai+++
- Arbre généalogique
- Obtenir les anatomo-pathologies
- Analyse de la mutation germinale
- Consultation pour le résultat : démarche active
- Stratégie de dépistage voire de traitement

# Mutation identifiée : Conduite à tenir ?



# Pas d'identification de la mutation. Conduite à tenir devant une histoire familiale évocatrice?

MSI –  
et  
IHC –

« CCR familial de type X »

[Lindor, JAMA 2005]

Surveillance allégée ?

MSI +  
ou  
IHC +

Surveiller comme si mutation +

# Conclusion

- HNPCC est un syndrome familial de diagnostic complexe.
- Identification de nouveaux gènes, parallèlement à l'évolution des techniques de BM
- Prise en charge des apparentés difficile
- Standardiser-évaluer surveillance des cancers extra-digestifs (endomètre+++)