

# Identification et prise en charge du syndrome HNPCC

(Hereditary NonPolyposis Colon Cancer)

## Prédisposition héréditaire aux cancers du colon, du rectum et de l'utérus


Adaptation du rapport au ministre de la santé,  
remis le 31 décembre 2003

### Introduction

La première description du syndrome HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer) date de 1913 et a été complétée en 1966 par Henri Lynch (Warthin *et al.*, 1913 ; Lynch *et al.*, 1966). En 1991, le consortium international sur le syndrome HNPCC énonce des critères, dits d'Amsterdam I, définissant ce syndrome sur le plan clinique : 1) trois apparentés atteints de CCR (cancer colorectal) histologiquement prouvés, un des apparentés devant être lié au premier degré avec les deux autres ; 2) au moins deux générations successives atteintes ; 3) un des cancers diagnostiqué avant l'âge de 50 ans, et 4) exclusion de la polypose rectocolique familiale (Vasen *et al.*, 1991). Les tumeurs se développant dans le cadre d'une prédisposition de type HNPCC sont le plus souvent la conséquence d'une altération constitutionnelle d'un gène MMR (Mismatch Repair), associée à une caractéristique

des cellules tumorales appelée MSI (MicroSatellite Instability). Pour améliorer la sensibilité de détection des patients porteurs d'une mutation délétère sur un gène MMR parmi la population atteinte de cancer, d'autres paramètres, prédictifs de la présence de cette instabilité génomique, ont alors été proposés (conférence de Bethesda, Rodriguez-Bigas *et al.*, 1997) : la présence de cancers primitifs multiples chez un individu, la présence d'adénome colorectal isolé avant 40 ans (ou de cancer avant 45 ans), certaines caractéristiques histologiques (faible différenciation, cellules en bague à chaton). Les patients atteints de syndrome HNPCC ont un risque également plus élevé de développer d'autres cancers, en particulier de l'endomètre, mais également des adénocarcinomes d'autres organes (ovaire, estomac, intestin grêle, épithélium biliaire, urinaire). Des tumeurs cutanées et cérébrales ont été également rapportées dans des familles atteintes de

---

Sylviane OLSCHWANG \*  
(Paris),  
 F. EISINGER \*  
(Marseille)

---

syndrome HNPCC, qui portent alors les noms de syndromes de Muir-Torres et Turcot (Hamilton *et al.*, 1995), sans qu'il s'agisse de prédispositions génétiques distinctes. En 1999, les critères d'Amsterdam I ont été élargis pour intégrer ces cancers extra-coliques à la définition clinique du syndrome HNPCC, et sont devenus les critères d'Amsterdam II (Vasen *et al.*, 1999) : 1) au moins 3 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC (CCR, endomètre, intestin grêle, voies urinaires) et histologiquement prouvés ; 2) unis 2 à 2 par un lien de parenté au premier degré sur 2 générations, 3) un des cancers au moins s'étant révélé avant l'âge de 50 ans.

Malgré des progrès significatifs et réguliers dans la prise en charge médicale des patients atteints de cancer colorectal (CCR), la mortalité du cancer colorectal est préoccupante. Troisième

---

Tirés à part : Sylviane Olschwang, INSERM U434, 27, rue Juliette-Dodu, 75010 Paris.

\* Pour les experts : C. Bonaiti, J. Feingold, T. Frébourg, S. Grandijouan, C. Lasset, P. Laurent-Puig, F. Lecuru, B. Millat, H. Sobol, G. Thomas.

cancer le plus fréquent, son incidence est en constante augmentation. Ainsi, malgré la faible fréquence des syndromes HNPCC (entre 1 et 2 % de l'ensemble des CCR), le nombre de cas incidents de CCR diagnostiqués avant 60 ans chez des personnes porteuses d'un syndrome HNPCC est estimé en France entre 60 et 170 par an. Cette estimation ne concerne cependant que le sous-groupe de patients jeunes identifiables sur les critères d'Amsterdam I. Le manque de sensibilité de ces critères est reconnu et problématique, d'où la nécessité d'étendre la méthode d'identification des personnes prédisposées au CCR. Les facteurs associés au risque de cancer colorectal dans le syndrome HNPCC sont encore peu étudiés. Dans l'attente d'études spécifiques, il peut être utile de considérer que les facteurs de risque reconnus en population générale, en particulier alimentaires, ont une action similaire chez les personnes ayant une anomalie constitutionnelle les prédisposant aux cancers du côlon, du rectum et de l'endomètre. Cette hypothèse, faite avec prudence, ne peut actuellement avoir de conséquence médicale majeure. La précocité de l'âge au diagnostic des CCR, comme des autres cancers du spectre tumoral dans le syndrome HNPCC, rend nécessaire la mise en place d'une prévention et d'un dépistage adaptés, avec en particulier un âge de début anticipé.

La synthèse présentée ici résulte du travail réalisé pendant 12 mois par un groupe d'experts réunis par la direction générale de la santé (DGS) à la demande du Ministère de la Santé. La méthodologie de travail repose sur les recommandations du National Research Council concernant les prises de décisions dans l'incertain (National Research Council, 1996). Ce cadre, où la délibération et la multiplicité des perspectives sont extrêmement valorisées, se différencie du cadre de l'Evidence-Based Medicine, où une analyse rigoureuse de la littérature permet de définir les meilleures indications.

Les experts permanents ont été choisis par la DGS sur les critères suivants :

- expertise et spécialisation ;
- complémentarité des domaines d'expertise ;

- représentativité des sociétés savantes ;
- équilibre de différents secteurs professionnels (centres hospitaliers universitaires, centres de lutte contre le cancer, secteur privé, répartition Paris-province) et parité des sexes.

Les experts permanents avaient la responsabilité du choix d'experts invités lors des sessions thématiques. Des experts indépendants ont relu et critiqué le travail, dont la synthèse est issue d'une séance commune, au cours de laquelle des conclusions consensuelles ont été adoptées.

## Expression clinique des mutations délétères constitutionnelles des gènes MMR

L'importance de définir le spectre des tumeurs associées aux mutations délétères des gènes MMR et les risques de développer ces tumeurs pour les sujets porteurs d'une mutation délétère dans le syndrome HNPCC se place sur deux plans. D'un côté, la définition du spectre d'expression permet d'établir les signes d'appel pour la recherche de mutation constitutionnelle délétère et, pour cet objectif, c'est le risque relatif (RR) de développer une tumeur qui importe plutôt que le risque absolu. Par exemple, le cancer de l'intestin grêle, malgré le faible risque chez un sujet porteur d'une mutation délétère, est un excellent prédictif de mutation délétère car il est extrêmement rare dans la population générale. D'un autre côté, l'évaluation du risque absolu est le facteur déterminant de la prise en charge des patients pour établir en particulier les protocoles pour la surveillance des porteurs de mutations délétères.

### Spectre d'expression

Dans sa description initiale, Lynch avait proposé l'existence de deux syndromes génétiques. Le premier (appelé par la suite syndrome de Lynch I) ne prédisposerait qu'au cancer colorectal, alors que le deuxième (appelé syndrome de Lynch II) prédisposerait également à d'autres types de tumeurs, en

particulier au cancer de l'endomètre (Lynch *et al.*, 1985).

L'étude de Watson et Lynch (1993) est la première qui tente réellement de définir un spectre avec une méthodologie appropriée. Les familles ont été recensées avec des critères proches d'Amsterdam (au moins 3 cas de cancer du côlon ou de l'endomètre dont au moins 2 cancers du côlon avant 50 ans). Les nombres attendus de cancers ont été calculés pour 1317 sujets dits « à haut risque » (sujets atteints ou parents au 1<sup>er</sup> degré d'un sujet atteint de cancer du côlon ou de l'endomètre) à partir des fréquences dans la population générale (obtenues à partir du registre du Connecticut). Les auteurs ont alors comparé les nombres observés aux nombres attendus pour différentes localisations de cancers, à l'exception du côlon et de l'endomètre, puisque les familles étaient recensées sur ces localisations. Les résultats sont indiqués dans le tableau 1, ainsi que ceux de Vasen *et al.* (1996) et de Aarnio *et al.* (1999) qui procèdent selon la même méthodologie.

Par ailleurs, plusieurs études ont analysé le degré d'association des cancers les plus fréquents dans la population générale, sein et prostate, au syndrome HNPCC, et ont documenté l'existence d'un risque pour ces localisations comparable à celui de la population générale (Muller *et al.*, 2002 ; Scott *et al.*, 2001).

### Risques cumulés

L'étude de Mecklin *et al.* (1986) est celle qui tente pour la première fois d'estimer des risques des différents types de tumeur à l'époque où les critères d'Amsterdam n'avaient pas encore été énoncés et où l'on ne connaissait pas encore les gènes MMR. Les familles ont des critères de recrutement variés, mais présentent toutes en commun d'avoir au moins 3 apparentés au 1<sup>er</sup> degré atteints de cancer colorectal. Les risques de cancer colorectal ont été estimés par la proportion de personnes atteintes de cette tumeur chez les descendants des cas ayant un risque de 1/2 d'être porteurs, par une méthode type Kaplan-Meier.

● ● ● ● ● ● ● ●

TABLEAU I  
RISQUES RELATIFS (ET DEGRÉ DE SIGNIFICATION <sup>1</sup>) DE TUMEURS ASSOCIÉES AU SYNDROME HNPCC DANS 3 ÉTUDES  
(seules sont indiquées les tumeurs pour lesquelles le risque relatif a été trouvé significatif dans au moins une étude)

Site de la tumeur	Watson et Lynch, 1993		Vasen <i>et al.</i> , 1996 <sup>2</sup>		Aarnio <i>et al.</i> , 1999	
	RR	Signification	RR	Signification	RR	Signification
Estomac	4,1	p < 0,001	10,5	p < 0,001	6,9	p < 0,001
Intestin grêle	25,0	p < 0,001	166,7	p < 0,001	-	-
Système hépato-biliaire	4,9	p < 0,05	-	-	9,1	p < 0,05
Rein	3,2	p < 0,01	-	-	4,7	p < 0,05
Vessie	1,1	NS	-	-	7,6	p < 0,01
Urètre	22,0	p < 0,001	53,2	p < 10 <sup>-8</sup>		
Ovaire	3,5	p < 0,001	4,1	NS	13	p < 0,001
Poumon	12,0	p < 0,01	-	-	1,0	NS
Cerveau	1,6	NS	-	-	4,5	p < 0,05

1. Il s'agit de la valeur nominale du risque de 1<sup>re</sup> espèce, donc non corrigé pour les comparaisons multiples.
2. Les risques relatifs (RR) et degré de signification ont été calculés à partir des valeurs données dans l'article.

TABLEAU II  
RISQUES CUMULÉS À 70 ANS DE CANCER DES AUTRES ORGANES  
QUE LE CÔLON OU LE RECTUM

Etude	Site de la tumeur				
	Endomètre	Ovaire	Estomac	Tractus biliaire	Urothelium
Aarnio <i>et al.</i> , 1995 <sup>1</sup>	40 %	10 %	15 %	8 %	5 %
Dunlop <i>et al.</i> , 1997	42 %	-	-	-	-
Aarnio <i>et al.</i> , 1999	60 %	12 %	13 %	-	-
Green <i>et al.</i> , 2002 <sup>2</sup>	79 %	36 %	-	-	-

1. Risques estimés à partir de patients atteints de cancer uniquement
2. Risques estimés pour une seule mutation MSH2 fondatrice originaire de Terre-Neuve; il est possible que cette mutation délétère confère un risque particulièrement élevé de cancer de l'endomètre et de l'ovaire.

L'identification des mutations délétères a fait gagner en précision, mais le biais de recensement par plusieurs patients atteints demeure. Les estimations de risque de cancer colorectal, dans les différentes études où le biais n'a pas été pris en compte, varient entre 70 et 82 %. Les risques des autres tumeurs, qui ne devraient pas souffrir de ce biais, sauf dans l'étude de Aarnio *et al.* (1995), où les risques ont été estimés uniquement à partir de patients atteints d'un cancer quel qu'il soit, sont indiqués dans le tableau II. Il faut néanmoins garder en mémoire que certaines tumeurs, en particulier le cancer de l'endomètre, ont pu participer à la sélection des familles et présenter alors un certain degré de surestimation.

Seules deux études ont tenu compte du biais de recensement et permettent des estimations a priori plus exactes.

La première est celle de Dunlop *et al.* (1997) dont la méthodologie est totalement différente des précédentes. Les auteurs sont partis de cas de CCR très jeunes (à 35 ans) et présentant une tumeur MSI (donc en dehors de tout critère familial). Le risque a été estimé à partir des apparentés testés positifs ou selon leur probabilité de l'être s'il n'étaient pas testés. La méthode d'estimation est basée sur le principe du maximum de vraisemblance selon l'approche classique des analyses de survie et ne présente pas de défaut méthodologique notoire. Le risque de CCR à 70 ans est significativement plus élevé chez les hommes (74 %) que chez les femmes (30 %), donc un risque moyen de 52 %, avec un ratio hommes/ femmes de 2,5. Le risque de cancer de l'utérus est de 42 % à 70 ans.

La deuxième est une étude française portant sur 163 familles portant une mutation délétère, à partir de 436 patients adressés en consultation de génétique (Parc *et al.*, 2003). Les auteurs proposent un nouvel estimateur du risque cumulé, qui utilise uniquement le statut porteur ou non porteur des individus non atteints, ne devrait donc pas être affecté par le biais de recrutement. Un inconvénient est qu'il utilise un petit nombre d'individus. Les risques de CCR n'apparaissent pas significativement plus élevés chez les hommes à âge égal. Le risque de cancer du côlon, rapporté à la surface du segment colique considéré, apparaît constant quelle que soit la localisation tumorale (S. Olschwang, données non publiées). Les risques de CCR ont été estimés pour deux âges, à 43 % à 38 ans et à 62 % à 51 ans. Cette étude donne aussi une estimation du risque de tumeur métachrone chez les cas index et leurs apparentés, avec un risque de cancer colorectal, 20 ans après le premier cancer, plus élevé lorsque le premier organe atteint était l'endomètre (72 %) plutôt que le côlon ou le rectum (52 %).

D'une manière générale, la valeur prédictive pour une mutation délétère constitutionnelle d'un gène MMR peut être considérée comme très faible pour les cancers dont le RR dans la forme héréditaire considérée est de l'ordre de 1-5, intermédiaire

lorsque le RR est de l'ordre de 5-8 et bonne s'il est supérieur à 8. Dans la définition du spectre étroit, comme l'avait proposé la conférence de consensus de 1998 (Vasen *et al.*, 1999), il convient de retenir, parmi les cancers extra-coliques, l'endomètre, l'uretère, le bassin et l'intestin grêle (RR > 8) comme « bons » indicateurs de consultation puis d'analyse génétique. En raison des risques relatifs intermédiaires trouvés dans les différentes études, il paraît raisonnable d'accorder une valeur prédictive positive moindre aux cancers de l'estomac, des voies biliaires et de l'ovaire (5 < RR < 8), définissant le spectre large. Enfin, les études s'accordent toutes pour ne pas inclure le sein, la prostate ni le poumon (RR < 5). Les indications de consultation d'oncogénétique sont donc discutées sur la base de ces risques.

## Consultations

Au cours de la consultation, la personne doit être informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement. Si une analyse de génétique constitutionnelle est demandée, le médecin prescripteur délivre une attestation, certifiant qu'il a apporté à la personne concernée les informations définies ci-dessus et qu'il a recueilli son consentement, au praticien agréé réalisant l'examen ; le double de celle-ci est versé au dossier médical de la personne concernée. Le consentement, prévu à l'article L. 1131-1, de la personne à qui est prescrit l'examen de ses caractéristiques génétiques, doit être libre et éclairé par une information préalable comportant notamment des indications sur la portée de l'examen. Ce consentement est donné par écrit avec signature.

En amont des consultations d'oncogénétique, l'importance de la consultation de première ligne (médecins généralistes et spécialistes) doit être soulignée. C'est en effet celle qui recueille en premier lieu les données anamnestiques sur l'histoire familiale, et qui permet une information préalable des personnes.

## Étape diagnostique

Il n'existe aucun critère pathognomonique permettant, à partir de la seule présentation clinique d'un cancer, d'identifier une prédisposition héréditaire et le gène responsable. Cependant, il existe des arguments d'orientation de trois ordres :

- individuels : diagnostic à un âge inhabituel, existence de cancers primitifs multiples. Ces informations sont généralement fournies par le compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation spécialisée ;
- familiaux : nombre de cancers, localisation, distribution dans l'arbre familial. A cette étape, la vérification des données anamnestiques est recommandée ;
- tumoraux : caractéristiques histologiques, résultats des tests immunohistochimiques ou biologiques des cellules tumorales, d'où la nécessité de disposer systématiquement des

comptes-rendus d'anatomie pathologique.

Un point important pour proposer une consultation d'oncogénétique puis une analyse moléculaire est celui de la fiabilité des informations fournies par les personnes. Une synthèse de la littérature à ce sujet peut être faite pour les 2 localisations tumorales principales du syndrome HNPCC, cancer colorectal et de l'endomètre. La sensibilité est la proportion des personnes effectivement atteintes parmi celles signalées comme telles, et la spécificité est la proportion des personnes indemnes, parmi celles rapportées comme telles (ces 2 variables ont été extraites de données anamnestiques directes ou de registres ; Kerber *et al.*, 1997 ; Bergmann *et al.*, 1998 ; Ruo *et al.*, 2001) ; tous cancers confondus, le degré de parenté avec la personne atteinte a en outre un impact important sur la précision (Love *et al.*, 1985 ; Bondy *et al.*, 1994 ; Douglas *et al.*, 1999) (Tableau III).

TABLEAU III  
PRÉCISION DES DONNÉES ANAMNESTIQUES EN FONCTION  
DE LA LOCALISATION TUMORALE ET DU DEGRÉ DE PARENTÉ

Critère	Sensibilité	Spécificité
Localisation :		
CCR	0,73-0,83	0,93
Endomètre	0,3-0,71	0,97
Parenté :		
1 <sup>er</sup> degré	0,74-1	
2 <sup>nd</sup> degré	0,43-0,75	
3 <sup>e</sup> degré	0,3-0,59	

On peut estimer qu'un degré de parenté supplémentaire diminue en moyenne de 25 % la fiabilité des diagnostics. Néanmoins, le médecin doit tenir compte de la « proximité », dont le degré de parenté (proximité génétique) n'est qu'un reflet statistique, qui ne prend pas en compte pas la proximité affective. Les autres facteurs intervenant dans la fiabilité de l'information sont essentiellement la localisation tumorale, relativement fiable pour le côlon (Love *et al.*, 1985). La situation optimale sera donc de disposer des comptes rendus histologiques, ainsi que le recommandent les critères d'Amsterdam.

## Indications

La participation respective des paramètres intervenant dans le diagnostic anatomo-clinique du syndrome HNPCC a été évaluée. L'incidence des cancers fréquents dans le syndrome HNPCC est indiquée dans le tableau IV, ainsi que la proportion des cancers de type MSI (Farrington *et al.*, 2002 ; Dunlop *et al.*, 1997 ; Ikenaga *et al.*, 2002 ; Salovaara *et al.*, 2000 ; Gryfe *et al.*, 2000), selon les différentes localisations et l'âge au diagnostic.

L'indication d'une consultation d'oncogénétique sera retenue d'emblée pour tous les patients répondant aux cri-



TABLEAU IV  
 INFLUENCE DE L'ÂGE AU DIAGNOSTIC DE CANCER ET DES ANTÉCÉDENTS TUMORAUX  
 SUR LE TYPE TUMORAL POUR LES 2 LOCALISATIONS LES PLUS FRÉQUENTES  
 (CÔLON, ENDOMÈTRE) DU SYNDROME HNPCC

Localisation	Incidence	Type MSI
CCR	36 000	10 % (3 600)
0-40 ans	1 % (360)	51 % (184)
40-50 ans	4 % (1 440)	10 % (144)
50-60 ans	12 % (4 320)	10 % (432)
avec un antécédent personnel de cancer (CCR, endomètre)	1 % (360)	69 % (248)
Endomètre	5 000	
0-60 ans	24 % (1 200)	34 % (408)

tères d'Amsterdam II élargis (2 apparentés au premier degré au minimum, et non 3). Les unités de consultation multidisciplinaire (UCP) de cancérologie pourront dans les autres configurations adopter le schéma suivant :

- adresser d'emblée tous les patients dont la probabilité de cancer de type MSI est supérieure à 50 % (à savoir : CCR avant 40 ans, antécédent personnel de cancer colorectal ou de l'endomètre, Tableau IV) ; en l'absence d'information concernant les valeurs prédictives des antécédents de cancer du spectre large du syndrome HNPCC, les experts proposent de les prendre en compte de la même manière ;
- parmi les autres patients, sélectionner sur le caractère MSI, ceux dont l'âge est compatible avec une absence de méthylation de l'ADN liée à la sénescence (avant 60 ans) (Nakagawa *et al.*, 2001), ou ayant un antécédent au premier degré de cancer du spectre large.

Ne seront pas retenus comme ayant un risque fort de CCR, génétiquement déterminé, les cas de CCR MSS (MicroSatellite Stable) après 40 ans, ni les cas de CCR MSI isolé après 60 ans, en raison du phénomène de méthylation lié à la sénescence (voir chapitre suivant). Dans l'impossibilité d'obtenir une détermination du phénotype tumoral, les CCR diagnostiqués entre 40 et 60 ans seront discutés par l'UCP de cancérologie.

Le groupe d'experts souhaite que la plupart des indications d'analyse moléculaire soient portées par des équipes spécialisées. Certaines d'entre elles sont néanmoins indiscutables et peuvent être portées par les médecins traitants,

mais il est souhaitable qu'elles soient soutenues par l'avis d'une UCP de cancérologie, et au mieux l'avis ou la consultation d'un médecin oncogénéticien travaillant dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire au sens de la génétique prédictive.

La demande d'examen relève de l'entière responsabilité et de l'expertise du médecin prescripteur. Il fournira au laboratoire, outre une attestation de signature du consentement, les éléments médicaux, qui l'ont conduit à prescrire l'analyse. Il est souhaitable qu'il accompagne sa demande d'un arbre généalogique anonyme, en indiquant la situation du patient dans l'arbre. Les cas ne relevant pas des indications habituelles seront discutés entre le médecin prescripteur et le laboratoire.

### Déroulement

Les consultations d'oncogénétique ont certaines particularités :

- Le recueil initial de l'information passe par la reconstitution de l'arbre généalogique (histoire familiale). Cette étape est à la fois délicate car elle fait intervenir des tiers à la consultation, et douloureuse pour les consultants car pratiquement tous, même lorsque le risque génétique ne sera pas retenu, ont une histoire familiale où coexistent plusieurs cas de cancers.
- La prise en charge des personnes à risque élevé va s'effectuer sur une longue période (des dizaines d'années).

- Parmi les possibilités d'interventions, certaines comme la chirurgie prophylactique sont irréversibles.
- La consultation a un retentissement psychologique au niveau personnel, familial et social.
- Il y a un décalage important entre les avancées scientifiques, leurs applications thérapeutiques et les attentes du public.
- Enfin, il existe, pour les personnes ayant une mutation délétère, un risque élevé de survenue de pathologies graves, redoutées car encore mutilantes et fréquemment mortelles.

Pour ces raisons, il est très important de rappeler l'importance du respect de certaines règles relatives aux interventions médicales :

**Il faut que l'action envisagée pour la personne lui procure un bénéfice.**

Pour respecter cet objectif majeur, les médecins doivent affronter une double difficulté, celle de la nature du bénéfice attendu (espérance de vie, qualité de vie, dignité, conséquences psychologiques et sociales), et celle de leurs mesures. Les interventions proposées (simples consultations, surveillance par imagerie, coloscopies, endoscopies, chirurgie prophylactique...) présentent toutes des inconvénients potentiels. Le bénéfice attendu est donc un compromis entre les risques et les avantages.

**Il convient d'examiner la réalité de la demande des personnes consultant et leur laisser le libre choix des décisions.**

Il convient d'éviter toutes pressions à finalités médicales ou scientifiques et de chercher à limiter les pressions familiales afin que les personnes accèdent librement et volontairement aux consultations.

Concernant les aspects pratiques de cette consultation, en particulier ceux portant sur la confidentialité, il est recommandé de ne pas diffuser les arbres généalogiques.

En France, l'information directe des apparentés d'un consultant, même dans leur intérêt, est *interdite*. Il est interdit de contacter et, à plus forte raison, de convoquer une personne, qui n'aurait

pas demandé explicitement à rencontrer un médecin généticien ou à réaliser une analyse génétique.

La consultation d'information sur le statut biologique est ensuite une étape particulièrement importante et délicate. Il est peut-être utile de s'inspirer des réflexions déjà construites autour de la consultation d'annonce du diagnostic du cancer (point 7.2. et annexe n° 4 du plan cancer), en particulier pour certains aspects :

- consultation longue, spécifique ;
- réalisée par un médecin « senior » ;
- se situant après la démarche de concertation pluridisciplinaire ;
- permettant d'informer à nouveau le patient sur les différentes possibilités diagnostiques et préventives, ainsi que sur les risques que ces interventions comportent ;
- associant un accompagnement psychologique, qui permette un dialogue autour de cette annonce, tout en respectant le poids de celle-ci et les émotions qu'elle peut susciter.

Le suivi des personnes à haut risque (établi sur des arguments génétiques, familiaux ou moléculaires) se fera enfin en collaboration avec l'équipe pluridisciplinaire d'oncogénétique dans le cadre d'un réseau compétent. La prise en charge médicale de ces personnes doit bénéficier :

- de l'assurance d'un soutien psychologique pour les personnes particulièrement anxieuses, du fait du risque accru, de l'impossibilité de se voir fournir une réponse de type binaire (analyse moléculaire infructueuse), même après un test négatif. Cela suppose une grande disponibilité de tous les intervenants ;
- d'une évaluation, qui nécessite une communication des informations entre les différents acteurs de la prise en charge avec l'accord des personnes ;
- d'un contrôle de qualité des procédures.

Ces objectifs seront d'autant mieux atteints que seront mis en œuvre des protocoles évaluatifs.

## Pathologie et génétique

## moléculaires

### Analyse des cellules tumorales

Les tumeurs se développant dans le cadre d'un syndrome HNPCC ont un phénotype instable qui se caractérise par l'apparition de nouveaux allèles lorsque l'on génotype des marqueurs microsatellites à partir de l'ADN extrait de cellules tumorales. Ce phénotype instable, à l'exception d'un cas insuffisamment documenté (Berends *et al.*, 2002), est constant dans les cancers colorectaux associés à l'inactivation d'un des gènes MMR principaux (MSH2, MLH1, MSH6). Le but de cette caractérisation phénotypique des cellules tumorales est d'isoler, parmi les patients atteints de CCR, le sous-groupe de patients pouvant bénéficier d'une recherche de mutation délétère constitutionnelle des gènes MMR.

La caractérisation de ce phénotype par les techniques de génétique moléculaire est actuellement standardisée par une conférence internationale organisée par le NIH et publiée dans *Cancer Research* en 1998 (Boland *et al.*, 1998). Elle recommande le génotypage de 5 marqueurs D2S123, D5S346, D17S250 ; BAT-25, BAT-26. La réalisation de ce test, qui compare le génome constitutionnel et tumoral d'un patient, suppose un contrôle histologique de la qualité du prélèvement tumoral. D'autres propositions de marqueurs ont été faites en particulier à l'aide de microsatellites mononucléotidiques afin de pallier l'absence de disponibilité d'ADN provenant de cellules normales. Un article récemment publié par l'équipe de Richard Hamelin propose de génotyper 5 marqueurs quasi monomorphes BAT-26, BAT-25, NR-21, NR-22, NR-24. Le statut MSI est alors affirmé par la présence d'une instabilité de 3 des 5 marqueurs (Suraweera *et al.*, 2002). Cette technique permet d'identifier les tumeurs MSI en l'absence d'ADN provenant de cellules normales, à condition que le contingent cellulaire tumoral du prélèvement soit d'au moins 10 %. Les résultats d'une nouvelle conférence internationale retiennent ce nouveau panel comme une alternative au précédent (Umar *et al.*, 2003 sous presse).

L'immunohistochimie permet d'étudier sur une coupe histologique l'expression tissulaire des protéines de réparation des mésappariements de l'ADN. A l'état normal, ces protéines sont exprimées dans le noyau de nombreuses cellules de l'organisme, en particulier dans l'intestin par les cellules du tiers inférieur des cryptes de la muqueuse, par les lymphocytes du centre germinatif des follicules lymphoïdes et par les lymphocytes et les cellules endothéliales du stroma de la tumeur, qui servent ainsi de témoins internes positifs à la technique.

En utilisant deux anticorps dirigés contre les protéines MLH1 et MSH2, dont les gènes correspondants sont les plus fréquemment atteints dans le syndrome HNPCC, on peut mettre en évidence une perte d'expression d'une de ces deux protéines dans les noyaux des cellules tumorales dans les cancers colorectaux. La perte d'expression est exclusive, ce qui signifie qu'elle ne concerne qu'une seule des deux protéines MLH1 ou MSH2, et est somatique, ce qui signifie qu'elle ne s'observe que dans les cellules tumorales. L'immunohistochimie est un acte de routine médicale, qui figure à la nomenclature ; cependant, elle teste partiellement la fonction MMR (analyse de 2 protéines) avec une sensibilité moindre que le génotypage (92 %), liée en partie au fait que toutes les mutations ne modifient pas l'épitope reconnu par l'anticorps, mais également à l'hétérogénéité des pratiques de fixation des tissus. Elle est enfin reconnue comme sujette à d'importantes variations d'interprétation entre observateurs.

Environ 10 % des cancers colorectaux sporadiques ont un phénotype MSI, en l'absence de toute agrégation familiale de cancers. Ces cancers se rencontrent volontiers chez des sujets âgés, sont souvent localisés dans le côlon droit, et s'accompagnent fréquemment d'une perte d'expression somatique de la protéine MLH1, provoquée par une méthylation du promoteur du gène en relation avec un mécanisme de sénescence de l'épithélium colique. L'absence de méthylation du promoteur du gène MLH1 traduit donc l'absence d'un processus de tumorigenèse lié à

la sénescence. Dans ce cas, la perte de fonction est liée à une mutation délétère des 2 allèles du gène, ce qui constitue une bonne indication d'analyse génétique constitutionnelle. Néanmoins, l'inverse n'est pas vrai, et la caractérisation du degré de méthylation du promoteur du gène MLH1 n'est donc pas, à ce jour, un outil performant pour distinguer les cancers apparus chez une personne porteuse d'une mutation délétère constitutionnelle du gène MLH1, des cancers dus à une inactivation somatique pure de ce gène.

### Analyse constitutionnelle

En France, les laboratoires réalisant l'examen des gènes associés au syndrome HNPCC, à la recherche d'une anomalie constitutionnelle responsable de la maladie, sont réunis en un réseau national depuis octobre 2000.

Avant de poser l'indication d'une analyse génétique constitutionnelle à la recherche d'une mutation délétère d'un gène MMR, il est recommandé de disposer du résultat de l'analyse des cellules tumorales (génotype en premier lieu, et immunohistochimie pour les tumeurs MSI si possible). On rappelle que la prescription des analyses constitutionnelles est faite après évaluation de deux aspects.

#### L'ACCEPTATION DE L'ANALYSE PAR LA PERSONNE VENUE CONSULTER

Les informations doivent préciser les limites des analyses, les conséquences médicales et non médicales attendues ou prévisibles d'un test positif ou négatif. Le délai d'attente des résultats doit être indiqué, la réalisation des analyses chez des personnes mineures doit être limitée aux pathologies susceptibles d'être prises en charge avant l'âge de 18 ans, ce qui n'est pas le cas du syndrome HNPCC. Si, en résumé, une personne à très forte probabilité d'appartenir à une famille à risque est réticente, l'analyse ne sera pas prescrite.

#### LA PROBABILITÉ A PRIORI DE TROUVER UNE MUTATION

Sont actuellement considérées comme légitimes les propositions d'analyse pour des personnes chez qui la probabilité a priori de trouver une mutation

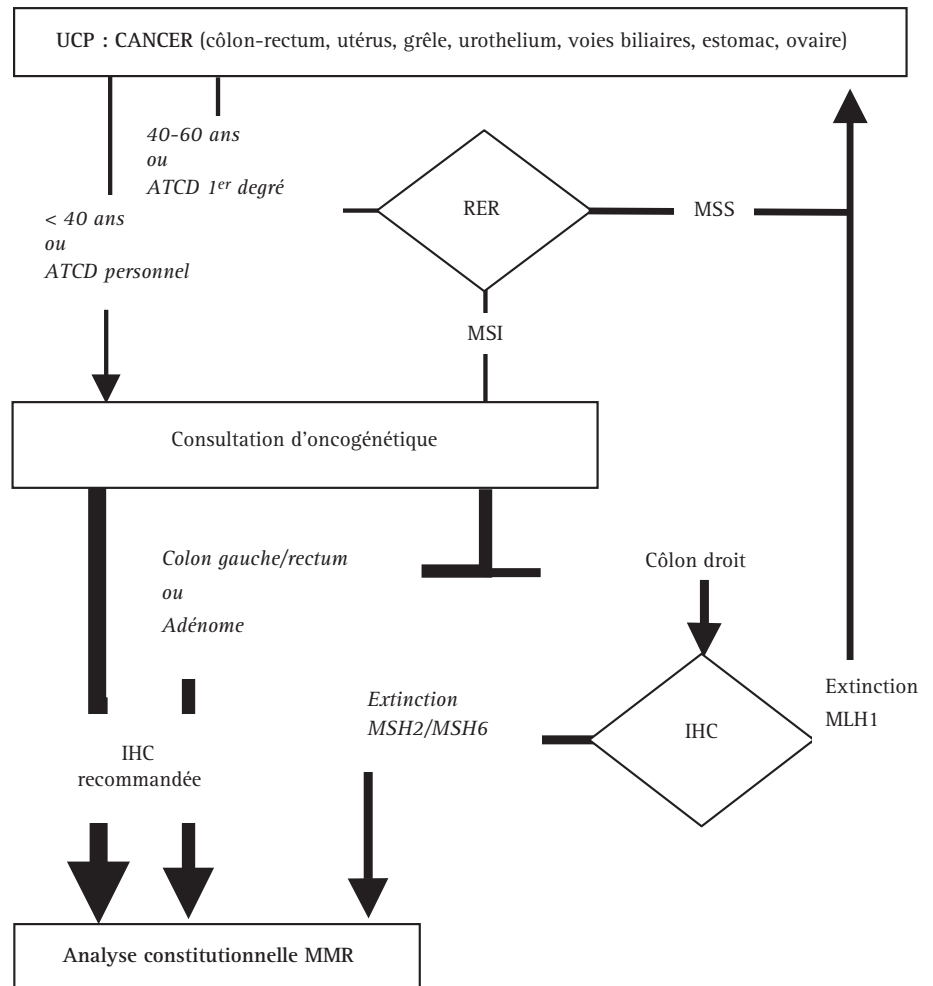


FIGURE 1. - Indications d'analyse génétique constitutionnelle des gènes MMR

délétère est supérieure à 0,20 (risque de CCR au moins égal à 4 fois celui de la population standard), et comme non légitimes les propositions d'analyse lorsque le risque a priori est inférieur à 0,10 (risque de CCR au maximum double de celui de la population standard) (Figure 1).

Les indications d'analyse faisant intervenir exclusivement des critères cliniques sont indiquées en bleu ; celles faisant appel à des critères biologiques sont indiquées en rouge. Les indications de consultation sont rappelées dans la partie supérieure.

Actuellement, il est recommandé de réaliser les analyses dans l'ordre suivant :

1. Analyse de la séquence codante des gènes MLH1 et MSH2 à la recherche de mutations ponctuelles. Arrêt et

compte-rendu si une mutation délétère est identifiée.

2. Poursuite de l'analyse dans les autres cas par une analyse de la séquence codante du gène MSH6 à la recherche de mutations ponctuelles et par une analyse du gène MSH2 à la recherche d'une anomalie complexe. Arrêt et compte-rendu.

3. Si la probabilité résiduelle de mutation délétère d'un gène MMR reste élevée (argument lié à l'analyse somatique par exemple), reprise ou complément d'analyse orienté par cet argument.

L'exécution des analyses suivra les recommandations précisées sur la figure 2. Le compte-rendu est exclusivement envoyé au médecin, qui a prescrit l'analyse ; ce dernier a quant à lui la responsabilité de communiquer les résultats au patient.

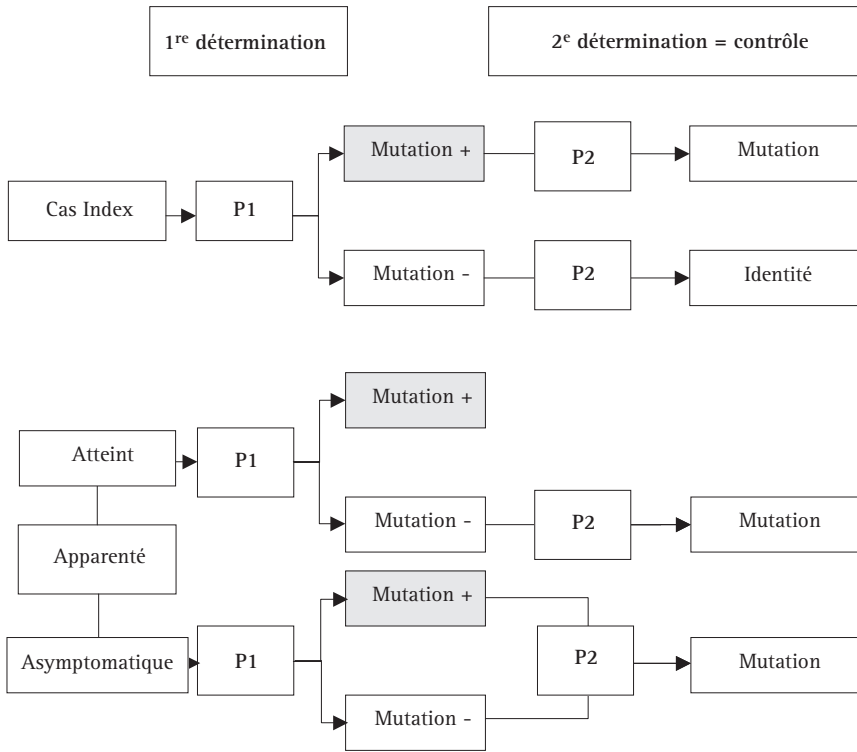


FIGURE 2. – Modalités pratiques d'exécution d'une analyse constitutionnelle

L'analyse se déroule en 2 temps. La première détermination est effectuée sur le 1<sup>er</sup> prélèvement, P1, et cherche la présence d'une mutation, préalablement identifiée (apparentés) ou non (cas index). Les résultats sont contrôlés lors d'une seconde détermination sur le 2<sup>nd</sup> prélèvement, P2, où la mutation préalablement identifiée est cherchée (apparentés et cas index), ou l'identité du patient vérifiée (cas index pour lesquels aucune mutation n'a été trouvée lors de la 1<sup>re</sup> détermination).

## Prise en charge

Les propositions de prise en charge sont faites dans l'état actuel des connaissances. Sauf précision particulière, ce chapitre concerne les personnes dont le risque génétique a été identifié au niveau individuel par des analyses de biologie moléculaire, ou dont la probabilité d'avoir une prédisposition héréditaire au cancer du spectre HNPCC élevée (supérieure à 0,20). Les médecins ont un devoir d'information et de conseil. Quelles que soient les propositions ici décrites, c'est

pistage négatif, les personnes doivent être prévenues de l'importance de signaler aux médecins l'existence de symptômes anormaux. D'une manière générale, vu la forte prévalence, la valeur prédictive positive des symptômes se trouve augmentée en cas d'histoire familiale et à plus forte raison en cas de mutation délétère. Ainsi, les symptômes classiques (troubles du transit, métrorragies...) doivent être interprétés en fonction de ce contexte et la répétition des examens complémentaires envisagée.

## Personnes asymptomatiques, indemnes de pathologie

### CÔLON ET RECTUM

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS : anti-COX2 et aspirine) ont un effet protecteur démontré sur les adénomes et cancers colorectaux sporadiques (taille et nombre des lésions) ; le calcium a également un effet protecteur, plus modeste. Deux études sont en cours actuellement dans le syndrome HNPCC, dont une étude européenne intitulée CAPP2, basée sur la prise combinée d'aspirine et d'ami-

don, initiée en 1998 et à laquelle la France participe.

Le dépistage des tumeurs colorectales présente un intérêt chez les personnes porteuses d'une mutation délétère d'un des principaux gènes MMR, comme chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré des personnes atteintes de CCR, dont l'histoire familiale répond à la définition clinique du syndrome HNPCC (Amsterdam II) ; ce dépistage doit être réalisé par coloscopies, à débiter au plus tard à 25 ans, sans doute pas avant l'âge de 20 ans, et à répéter tous les 2 ans. A l'issue de chaque coloscopie, il est recommandé de compléter l'examen en utilisant un colorant de type indigo carmin. Il paraît intéressant d'évaluer le bénéfice d'un enregistrement numérique systématique de ces examens.

En raison du caractère incomplet de la pénétrance des mutations délétères et de l'expressivité variable de la maladie d'une part, des performances élevées de la coloscopie totale réalisée dans les conditions techniques correctes d'autre part, et enfin des résultats de l'analyse des risques et bénéfices, la chirurgie d'exérèse colique ou rectale prophylactique ne peut être recommandée. La morbidité immédiate et secondaire de la colectomie totale et de la coloproctectomie ne doivent pas être minorées ni sous-estimées. Cependant, lorsque l'étendue de la colectomie, quelle qu'en soit la raison, doit dépasser les limites standards des opérations oncologiques habituelles, l'intervention doit être discutée dans une réunion de concertation pluridisciplinaire. La non compliance d'un individu aux examens de surveillance ne peut être en soi une indication à la chirurgie. La colectomie totale ne supprime pas les exigences de surveillance sur la partie terminale du côlon et sur le rectum. La voie d'abord cœlioscopique pour la chirurgie abdominale ne modifie pas les règles de prise en charge des patients qui entrent dans le syndrome HNPCC.

### ENDOMÈTRE

Les œstrogènes réduisent de moitié le risque de survenue d'un cancer de l'endomètre, avec un effet durée-efficacité. La protection persiste plusieurs années après l'arrêt du trai-



le rectum. La voie d'abord coelioscopique pour la chirurgie abdominale ne modifie pas les règles de prise en charge des patients qui entrent dans le syndrome HNPCC.

#### ENDOMÈTRE

Les œstrogénostatifs réduisent de moitié le risque de survenue d'un cancer de l'endomètre, avec un effet durée-efficacité. La protection persiste plusieurs années après l'arrêt du traitement. Cependant, vouloir agir sur les facteurs de risques de cancer de l'endomètre semble illusoire puisqu'ils sont liés à la vie génitale et au nombre des grossesses. Ce type de prévention imposerait d'agir notamment sur des choix personnels de vie des patientes, ou des comportements sociologiques. Ce que l'on doit retenir est qu'il n'y a aucun argument pour contre-indiquer un traitement œstrogénostatif ou un THS chez les femmes appartenant à une famille HNPCC.

Nous n'avons pas d'étude suffisamment bien menée pour affirmer que le dépistage du cancer d'endomètre chez les femmes ayant une prédisposition HNPCC est efficace. L'échographie, ou l'hystérocopie paraissent les méthodes les plus importantes à évaluer. Elles pourraient être proposées sur la base d'un rythme annuel à partir de 30 ans.

Enfin, tous les saignements anormaux avant comme après la ménopause doivent être explorés avec un bilan morphologique de la cavité utérine et un diagnostic histologique.

Il paraît cohérent de discuter l'hystérectomie prophylactique à l'occasion d'intervention chirurgicale, le plus souvent pour traitement d'un cancer colique, en la restreignant aux patientes ayant une prédisposition identifiée. A fortiori, une indication de chirurgie prophylactique sans autre indication de chirurgie pelvienne ne peut être discutée qu'en cas de mutation délétère identifiée ; elle n'est pas recommandée par le groupe d'experts.

#### AUTRES LOCALISATIONS

Les autres localisations cancéreuses, dont le risque relatif est augmenté en cas de mutation délétère constitutionnelle d'un gène MMR, sont l'intestin grêle et les voies urinaires excrétrices

pour le spectre étroit, les ovaires, l'estomac et les voies biliaires pour le spectre large. Compte tenu des fréquences de ces cancers, la chirurgie prophylactique n'est pas indiquée et ne sera pas discutée, à l'exception de la localisation ovarienne, qu'il est difficile de dissocier de la prise en charge du risque de cancer de l'endomètre.

En l'absence de corrélation génotype-phénotype, l'existence de ces cancers dans une famille n'est pas suffisante pour justifier l'introduction d'une prise en charge spécifique. Une surveillance avertie des symptômes est par contre recommandée.

### Personnes atteintes de cancer

#### CÔLON ET RECTUM

La recherche des antécédents familiaux par l'interrogatoire préopératoire est une règle de la prise en charge des cancers du côlon et du rectum. Lorsqu'un syndrome HNPCC est suspecté mais non prouvé, les règles oncologiques habituelles de la chirurgie colorectale s'appliquent, notamment en ce qui concerne l'étendue de la résection colique. Les taux de survie à 5 ans des patients opérés d'un cancer colorectal dans le cadre du syndrome HNPCC montrent que les risques de décès dans ce délai sont supérieurs au risque de développer un cancer colique ou rectal métachrone dans le même délai. La balance des risques relatifs reste en faveur de la seule chirurgie à visée curative pour les patients opérés d'une tumeur colorectale au stade N0. Chez les patients opérés d'une première tumeur colique, la chirurgie « prophylactique » consisterait en une colectomie totale ; cependant, cette attitude laisse en place une surface muqueuse colorectale exposée au risque de tumeur métachrone. Chez les patients opérés d'un premier cancer rectal, l'attitude « prophylactique » cherchant à prévenir les tumeurs métachrones devrait comporter une colectomie totale avec anastomose iléo-anale. Compte tenu de l'impact négatif en termes fonctionnels et des morbidités potentielles d'une colectomie totale ou d'une coloproctectomie il ne paraît pas recommandé d'indiquer ce type de chirurgie tant que l'on n'a pas la preuve

que les objectifs prophylactiques sont cohérents par rapport aux objectifs curatifs. Dans l'hypothèse où cette chirurgie étendue, à visée prophylactique, serait discutée, les paramètres suivants doivent être considérés : l'espérance de vie (selon les critères habituels rappelés plus haut), la parfaite compréhension par la personne des avantages et des inconvénients, la validation d'une telle stratégie par les UCP d'oncogénétique et de cancérologie.

Chez les patients ayant un syndrome HNPCC opérés d'un cancer colorectal stade B ou C de Dukes, la surveillance endoscopique durant les 5 premières années postopératoires est différente de celle des cancers colorectaux sporadiques. Tous les patients doivent avoir une coloscopie totale, selon les règles recommandées dans le syndrome, tous les deux ans. Chez les patients qui au cours de la surveillance ont un adénome supérieur à 1 cm, à contingent villositaire ou en dysplasie de haut grade, une ré-intervention à visée préventive peut être discutée. Ses modalités et sa complexité sont fonction du type de chirurgie initiale. Les patients doivent être informés des bénéfices escomptés et des complications et séquelles de la chirurgie préventive. Le même type d'information doit être donné aux apparentés qui présentent le même type de lésion colique ou rectale au cours d'un programme de surveillance endoscopique, en l'absence de tout antécédent de chirurgie colorectale.

Il existe dans la littérature des arguments contradictoires quant à la spécificité des cancers colorectaux de phénotype MSI, en termes d'histoire naturelle ou de chimiosensibilité vis-à-vis du 5-FU. Actuellement, il n'est pas justifié d'adapter la prise en charge des cancers coliques au contexte de survenue (syndrome HNPCC en particulier). Elle doit rester basée, après exérèse « curative », sur l'administration d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU en cas de métastases ganglionnaires (Stades III de l'UICC).

#### ENDOMÈTRE

Les cancers de l'endomètre diagnostiqués dans le cadre du syndrome HNPCC doivent être traités de la même

façon que les cas sporadiques. Leur pronostic semble comparable à celui des cancers de la population générale.

#### AUTRES LOCALISATIONS

Les cancers de l'intestin grêle, de l'estomac et des voies biliaires ne présentent aucune particularité en cas de mutation délétère constitutionnelle d'un gène MMR, et leur traitement n'est en conséquence pas modifié comparativement à celui des cancers sporadiques.

Quelques spécificités peuvent par contre être relevées pour les localisations ovarienne et urothéliale :

- La présentation de ces tumeurs est très différente de celle observée dans la population générale ou en cas de prédisposition BRCA. Les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes, mais la prévalence des variétés endométrioïdes et mucineuses est plus importante que dans les cas sporadiques. Les lésions frontières sont également rencontrées et actuellement sous-évaluées en raison des difficultés diagnostiques pour les cas les plus anciens. Enfin la majorité des cas sont diagnostiqués à un stade précoce (84 % de stades I et II de la FIGO). Il faut souligner qu'un cancer endométrial est simultanément diagnostiqué dans plus de 20 % des cas.

- Contrairement aux formes sporadiques, les tumeurs urothéliales siègent le plus souvent sur le haut appareil urinaire (66 %) et il n'existe pas de prédominance masculine. L'histologie est celle habituellement rencontrée (carcinome à cellules transitionnelles). Au niveau des tumeurs, une instabilité des microsatellites est observée dans plus de 80 % des cas. Le caractère multiple et bilatéral des lésions tumorales urothéliales impose une prise en charge précoce de ces lésions et un traitement conservateur pour les lésions superficielles. Le pronostic de ces formes n'est pas plus défavorable, à stade et grade égaux, que celui des formes sporadiques.

TABLEAU V  
RISQUES ET PRISE EN CHARGE DES PERSONNES PORTEUSES  
D'UNE MUTATION CONSTITUTIONNELLE D'UN GÈNE MMR

Localisation	RR	R <sub>MMR</sub>	Dépistage	Chir. prophyl	Pronostic	Traitement
Côlon/rectum	10	50-60	>20-25 ans, tous les 2 ans chromocoloscopie complète (indigo carmin)	non	id. spo.	id. spo.
Endomètre	40	30-40	examen annuel >30 ans hystérocopie souple (biopsies) ou hystérosonographie	non	id. spo.	id. spo.
Urothélium	15	5				
Intestin grêle	> 25	1-5				
Ovaire	9	8	aucune prise en charge particulière			
Voies biliaires	5	5				
Estomac	10	5-10				

L'identification et la prise en charge du syndrome HNPCC, telles qu'elles sont proposées dans ce rapport, résultent d'une synthèse critique des données de la littérature. Elles sont récapitulées dans le tableau V. L'acquisition extrêmement récente des connaissances, et les observations à partir d'effectifs de taille parfois restreinte, a néanmoins conduit les experts, à quelques reprises, à émettre des avis sur des problèmes non définitivement résolus.

## RÉFÉRENCES

### Références citées

1. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* (Pred Oncol) 1995 ; 64 : 430-433.
2. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999 ; 81 : 214-218.
3. Berends MJ, Hollema H, Wu Y, van Der ST, Mensink RG, ten Hoor KA, Sijmons RH, de Vries EG, Pras E, Mourits MJ, Hofstra RM, Buys CH, Kleibeuker JH, Der Zee AG. MLH1 and MSH2 protein expression as a pre-screening marker in hereditary and non-hereditary endometrial hyper-

plasia and cancer. *Int J Cancer* 2001 ; 92 : 398-403.

4. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998 ; 58 : 5248-5257.
5. Bondy ML, Strom SS, Colopy MW, Brown BW, Strong LC. Accuracy of family history of cancer obtained through interviews with relatives of patients with childhood sarcoma. *J Clin Epidemiol* 1994 ; 47 : 89-96.
6. Douglas FS, O'Dair LC, Robinson M, Evans DG, Lynch SA. The accuracy of diagnoses as reported in families with cancer: a retrospective study. *J Med Genet* 1999 ; 36 : 309-312.
7. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, Liu B, Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997 ; 6 : 105-110.
8. Farrington S, McKinley A, Carothers A, Cunningham C, Bubb J, Sharp L, Wyllie A, Dunlop M. Evidence for an age-related influence of MSI on colorectal cancer survival. *Int J Cancer* 2002 ; 98 : 844-850.
9. Green J, O'Driscoll M, Barnes, Maher ER, Bridge P, Shields K, Parfrey PS. A. Impact of gender and parent of origin on the phenotypic expression of he-

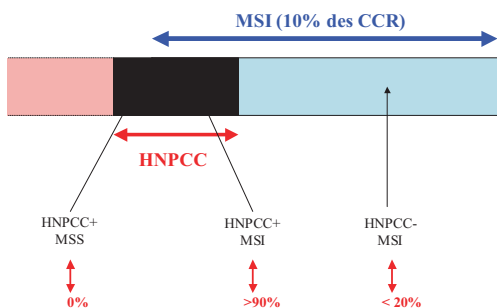
- editary nonpolyposis colorectal cancer in a large Newfoundland kindred with a common MSH2 mutation. *Dis Colon Rectum* 2002 ; 45 : 1223-1232.
10. Gryfe R, Kim I, Hsieh E, Aronson M, Holowaty E, Bull S, Redston M, Gallinger S. Tumor MSI and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *New Engl J Med* 2000 ; 342 : 69-77.
  11. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med*, 1995 ; 332 : 839-847.
  12. Ikenaga M, Tomita N, Sekimoto M, Ohue M, Yamamoto H, Miyake Y, Mishima H, Nishisho I, Kikkawa N, Monden M. Use of microsatellite analysis in young patients with colorectal cancer to identify those with HNPCC. *J Surg Oncol* 2002 ; 79 : 157-165.
  13. Kerber RA, Slattery ML. Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case-control study. *Am J Epidemiol* 1997 ; 146 : 244-248.
  14. Love RR, Evans AM, Josten DM. The accuracy of patient reports of a family history of cancer. *J Chronic Dis* 1985 ; 38 : 289-293.
  15. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966 ; 117 : 206-212.
  16. Lynch HT, Kimberling W, Albano WA. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). I. Clinical description of resource. *Cancer* 1985 ; 56 : 934-938.
  17. Mecklin JP, Järvinen HJ, Peltokallio P. Cancer family syndrome: genetic analysis of 22 Finnish kindreds. *Gastroenterology* 1986 ; 90 : 328-333.
  18. Muller A, Edmonston TB, Corao DA, Rose DG, Palazzo JP, Becker H, Fry RD, Rueschoff J, Fishel R. Exclusion of breast cancer as an integral tumor of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 1014-1019.
  19. Nakagawa H, Nuovo GJ, Zervos EE, Martin EW Jr, Salovaara R, Aaltonen LA. Age-related hypermethylation of the 5' region of MLH1 in normal colonic mucosa is associated with microsatellite-unstable colorectal cancer development. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 6991-6995.
  20. National Research Council. *Understanding Risk - Informing Decisions in a Democratic Society*. Washington D.C. : National Academy Press 1996.
  21. Parc Y, Boisson C, Thomas G, Olschwang S. Cancer risk in 348 French MSH2 or MLH1 gene carriers. *J Med Genet* 2003 ; 40 : 208-213.
  22. Rodrigues-Bigas M, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst.* 1997a ; 89 : 1758-1762.
  23. Ruo L, Cellini C, La-Calle JP, Jr., Murray M, Thaler HT, Quan SH, et al. Limitations of family cancer history assessment at initial surgical consultation. *Dis Colon Rectum* 2001 ; 44 : 98-103 ; discussion 103-4.
  24. Salovaara R, Loukola A, Kristo P, Kaariainen H, Ahtola H, Eskelinen M, Harkonen N, Julkunen R, Kangas E, Ojala S, Tulikoura J, Valkamo E, Jarvinen H, Mecklin JP, Aaltonen LA, de la Chapelle A. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2193-2200.
  25. Scott RJ, McPhillips M, Meldrum CJ, Fitzgerald PE, Adams K, Spigelman AD, du Sart D, Tucker K, Kirk J. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in 95 families: differences and similarities between mutation-positive and mutation-negative kindreds. *Am J Hum Genet.* 2001 ; 68 : 118-127.
  26. Umar A, Boland R, Terdiman J, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, Lindor N, Burgart L, Hamelin R, Hamilton S, Hiatt R, Jass J, Lindblom A, Lynch H, Peltomaki P, Ramsey S, Rodriguez-Bigas M, Vasen H, Hawk E, Barrett J, Freedman A, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for HNPCC and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2003 (sous presse).
  27. Vasen H, Mecklin JP, Meera-Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991 ; 34 : 424-425.
  28. Vasen H, Wijnen JT, Menko FH. Cancer risk in families of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996 ; 110 : 1020-1027.
  29. Vasen H, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 1453-1458.
  - 30; Warthin AS. Hereditary with reference to carcinoma. *Arch Intern Med* 1913 ; 12 : 546-555.
  31. Watson P et Lynch H. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993 ; 71 : 677-685.

## Autres références

32. Arango H, Icely S, Roberts W, Cavanagh D, Becker J. Aspirin effects on endometrial cancer cell growth. *Obstet Gynecol* 2001 ; 97 : 423-427.
33. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, McKeown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein R, Burke CA, Snover DC, Church TR, Allen JI, Beach M, Beck GJ, Bond JH, Byers T, Greenberg ER, Mandel JS, Marcon N, Mott LA, Pearson L, Saibil F, van Stolk RU. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2003 ; 348 : 891-899.
34. Boardman LA. Heritable colorectal syndromes: recognition and preventive management. *Gastroenterol Clin North Am* 2002 ; 31 : 1107-1131.
35. Boks D, Trujillo A, Voogd A, Morreau H, Kenter G, Vasen H. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002 ; 102 : 198-200.
36. Braga M, Vignali A, Gianotti L, Zuliani W, Radaelli G, Gruarin P, Dellabona P, Di Carlo V. Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome. *Ann Surg* 2002 ; 236 : 759-767.
37. de Vos WH, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleibeuker JH, Vasen HF. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum.* 2002 ; 45 : 1588-1594.
38. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter G, Carpenter R, Vasen H, Thomas H. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002 ; 94 : 1708-1712.
39. Gatto NM, Frucht H, Sundararajan V, Jacobson JS, Grann VR, Neugut AI.



## Syndrome HNPCC et gènes MMR



## INDICATEURS DE STATUT MSI

Localisation	Incidence	Type MSI
<b>CCR</b>	36 000	10% (3 600)
0-40 ans	1% (360)	51% (184)
40-50 ans	4% (1 440)	10% (144)
50-60 ans	12% (4 320)	10% (432)
avec un antécédent personnel de cancer (CCR, endomètre)	1% (360)	69% (248)
<b>Total</b>	<b>6 480</b>	<b>1008</b>
<b>Endomètre</b>	5 000	
0-60 ans	24% (1 200)	34% (408)

## INDICATEURS DE MUTATION MMR constitutionnelle

Paramètre	Mutation MMR const.
Isolé, avant 40 ans	22%
Isolé, entre 40 et 50 ans	14.3-16%
Avec un ATCD* personnel	34-54%
Avec un ATCD au 1 <sup>er</sup> degré	23-39%

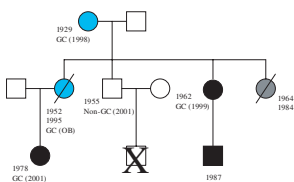
\* antécédent de CCR ou de cancer de l'endomètre

Paramètre	Mutation MMR const.
Avant 35 ans	46%
Avant 50 ans	45%
Localisation gauche/rectale	52%
Localisation droite	16%
Extinction de la protéine MSH2/MSH6	100%

Paramètre	Mutation MMR const.
2 CCR	75%
1 CCR avant 50 ans + 1 endomètre	31%

## Syndrome HNPCC et dépistage des cancers: à qui? lequel?

Apparentés adultes d'un cas index ayant une mutation constitutionnelle délétère d'un des 3 gènes MMR principaux (MSH2, MLH1, MSH6)



## Risques et prise en charge en cas de mutation MMR

Localisation	RR	R <sub>abs</sub>	Prévention	Dépistage	Chir. Prophyl.	Promotic	Traitement
Colon/rectum	10	50-60	AINS ?	>20-25 ans, tous les 2 ans	non	id. spo.	id. spo.
			H:70-80F:30-40	chromocoloscopie complète (indigo carmin)			
Endomètre	40	30-40	OP/THS ?	examen annuel >30 ans	non	id. spo.	id. spo.
				hystérocopie souple (biopsies) ou hystéromonographie			
Urothélium	15	5	} aucune prise en charge particulière				
Intestin grêle	>25	1-5					
Ovaire	9	8					
Voies biliaires	5	5					
Estomac	10	5-10					

