

# La génétique en cancérologie: une démarche progressive

**UCP:** A partir d'observations cliniques et/ou biologiques (âge, ATCDs)

- ◆ émettre une hypothèse diagnostique
- ◆ poser l'indication d'une consultation d'oncogénétique

**Cs. spécialisée:**

Initiale: étayer l'hypothèse diagnostique (analyse généalogique) et renforcer les arguments (analyse histologique, génétique des cellules tumorales)

- ◆ poser l'indication d'une analyse génétique constitutionnelle
- ◆ choisir le cas « index » (relais par le consultant)

Diagnostic: prévoir l'annonce du résultat de l'analyse

- ◆ anticiper un résultat expérimental négatif ( $P_{MMR}$  résiduelle)
  - . information utile en soi? (exclusion diagnostique, ex. méth./âge)
  - . poursuite de l'analyse? (contribution réelle ÷ prise en charge d'aval)
- ◆ évaluer le bénéfice d'un résultat positif
  - . patient (traitement)
  - . apparenté asymptomatique (prévention, dépistage, prophylaxie)

Suivi: proposer un calendrier

# Histoire du syndrome HNPCC

La première description du **syndrome HNPCC** (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer) date de 1913 et sera complétée en 1966 par Henri Lynch. En **1991**, le consortium international sur le syndrome HNPCC énonce des critères, dits d'**Amsterdam I**, définissant ce syndrome sur le plan clinique...

Les tumeurs se développant dans le cadre d'une prédisposition de type HNPCC sont le plus souvent associées à la présence d'une altération constitutionnelle d'un gène **MMR** (MisMatch Repair, réparation des mésappariements consécutifs à des erreurs de réplication de l'ADN).

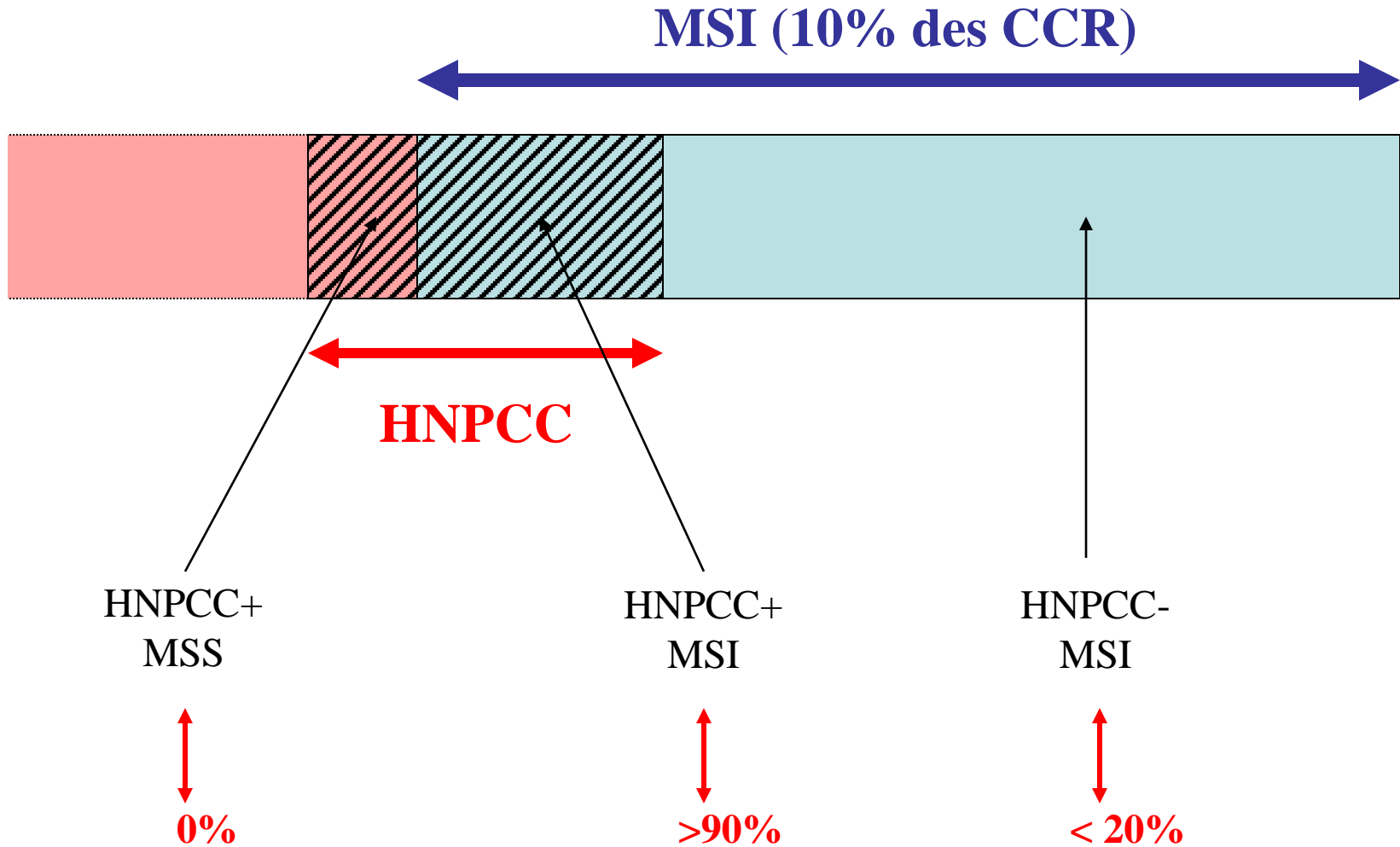
L'inactivation de cette fonction a pour conséquence une instabilité du génome des cellules tumorales, particulièrement importante sur l'ADN microsatellite, qui a été dénommée **RER+** (Replication ERror) et plus récemment **MSI** (MicroSatellite Instability).

Pour améliorer la sensibilité de détection des patients porteurs d'une mutation sur un gène MMR parmi la population atteinte de cancer, d'autres critères, dits de **Bethesda**, prédictifs de la présence de cette instabilité génomique, sont proposés en **1997**...

En **1999**, ces critères sont révisés pour intégrer les tumeurs extra-coliques à la définition clinique du syndrome HNPCC (**Amsterdam II**):

- au moins 3 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC (**CCR, endomètre, intestin grêle, voies urinaires**) et histologiquement prouvés;
- unis 2 à 2 par un lien de parenté au premier degré sur 2 générations;
- un des cancers au moins s'étant révélé avant l'âge de 50 ans.

# Syndrome HNPCC et gènes MMR



## INDICATEURS DE STATUT MSI

<u>Localisation</u>	<u>Incidence</u>	<u>Type MSI</u>
<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

### *Patient atteint d'un CCR*

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

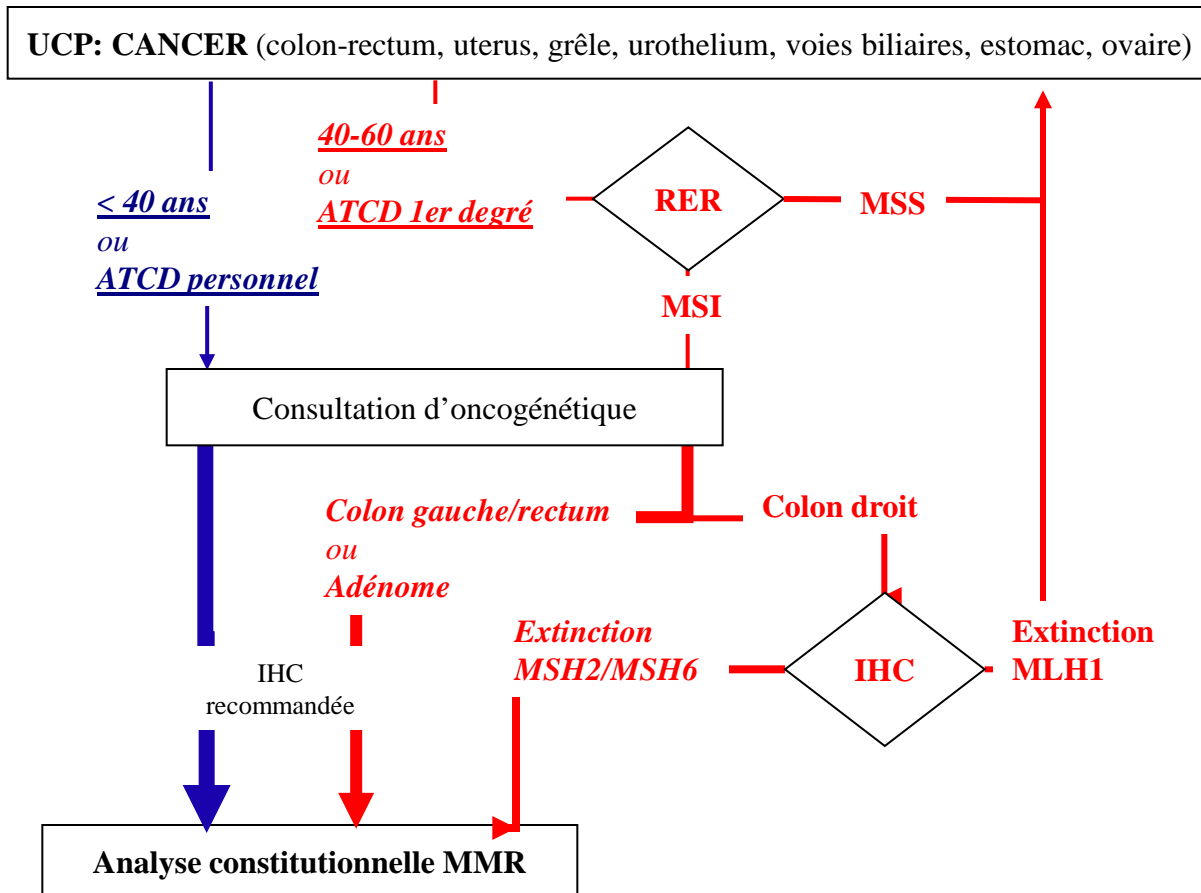
### *Patient atteint d'un CCR de type MSI*

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

### *Patient atteint de 2 cancers de type MSI*

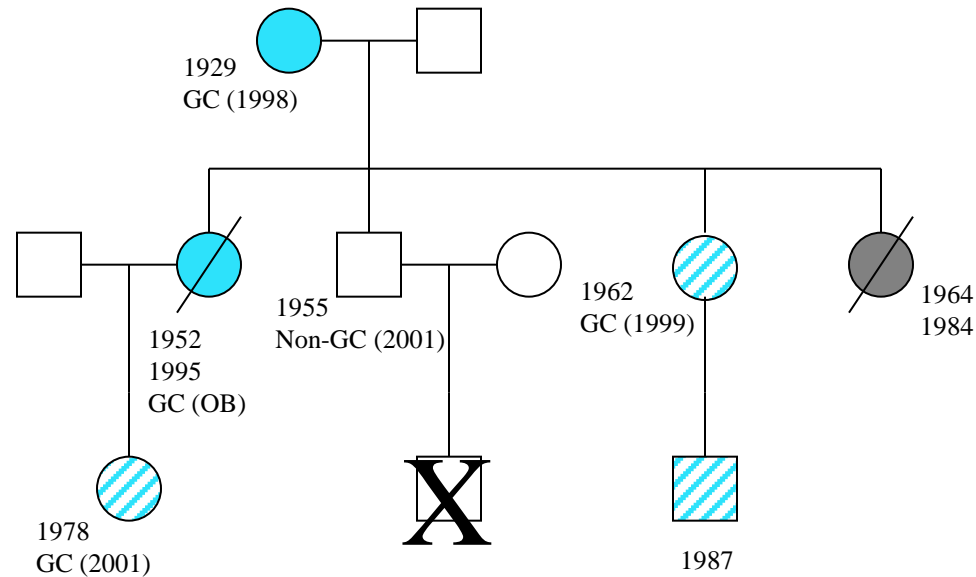
2 CCR	75%
1 CCR avant 50 ans + 1 endomètre	31%

# Indications de consultation et d'analyse génétique (cas index)



# 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>MMR</sub>	Prévention	Dépistage	Chir. Prophyl	Pronostic	Traitement	
Colon/rectum	10	50-60	AINS ?	>20-25 ans, tous les 2 ans	non	id. spo.	id. spo.	
		H :70-80/F :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 hystérosonographie				
Urothelium	15	5	}	aucune prise en charge particulière				
Intestin grêle	>25	1-5						
Ovaire	9	8						
Voies biliaires	5	5						
Estomac	10	5-10						