

Jean-Christophe SAURIN

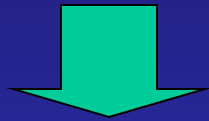
HNPPC en 2006

- Connaître les nouveaux critères de définition.
- Connaître les nouvelles mutations
- Connaître l'influence du statut MSI sur la prise en charge

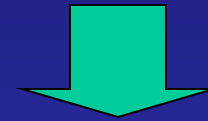
**Le syndrome HNPCC
en 2006**

**JC Saurin
Lyon**

1. Améliorer le diagnostic

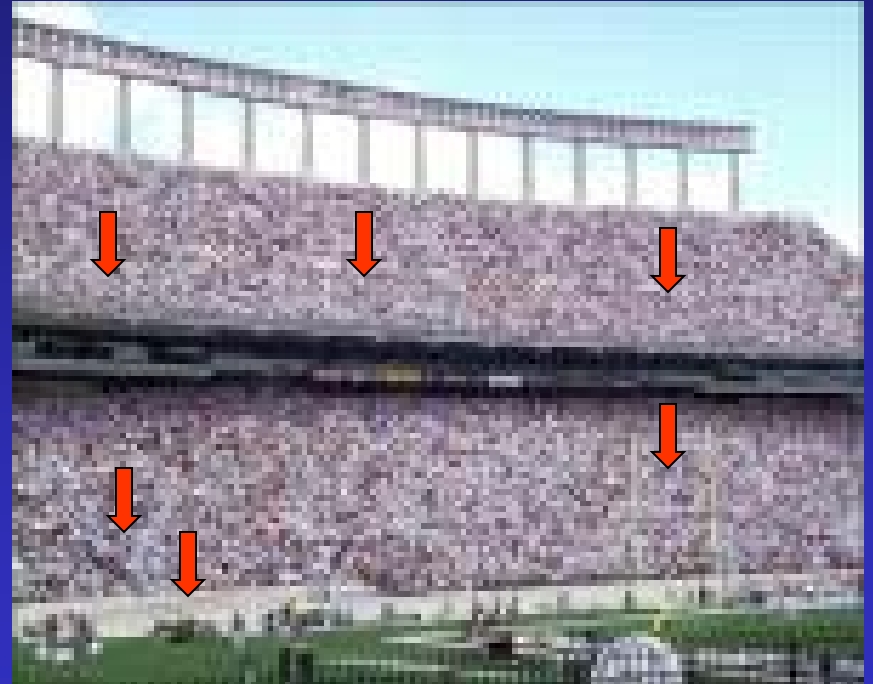


**Critères
cliniques**



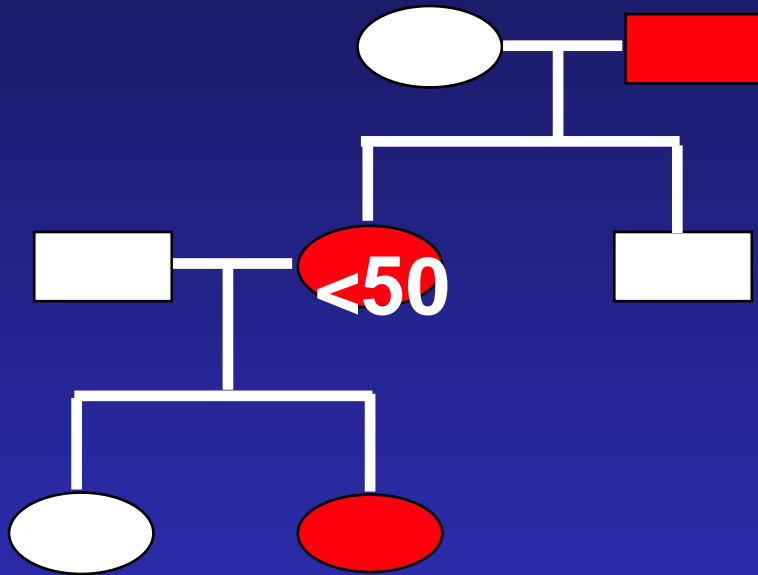
**Critères
biologiques**

Critères cliniques



1 personne/ 1000 dans la population générale

Critères d'Amsterdam



Type 1 : 3 CCR
3 apparentés au 1°
2 générations
1 cas < 50 ans

Type 2 : 3 cancers du spectre HNPCC
3 apparentés au 1°
2 générations
1 cas < 50 ans

1

CCR < 50

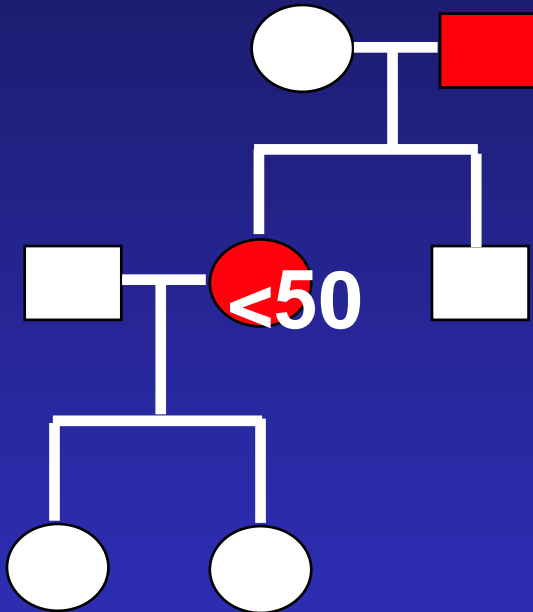
2

**Tumeurs primitives multiples
tumeurs métachrones ou synchrones du spectre**

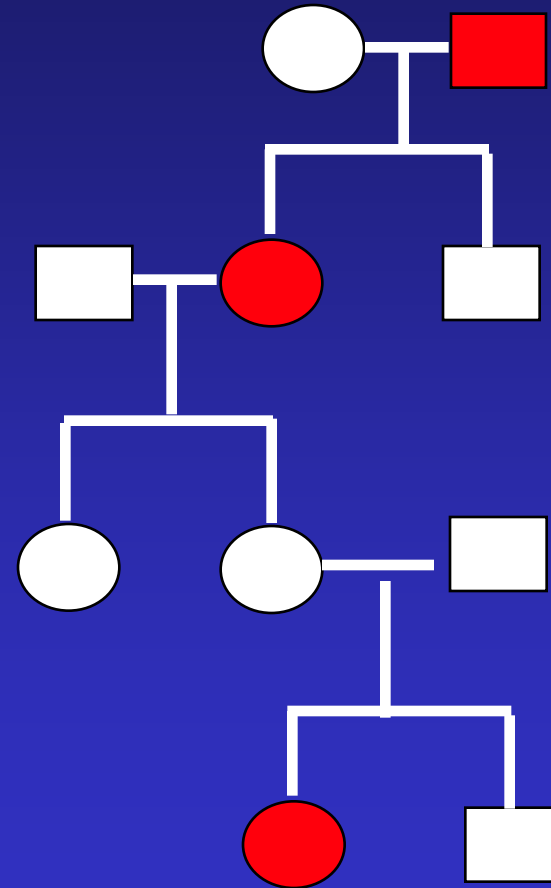
3

Histologie évocatrice avant 60 ans

(indifférencié, bagues à chaton, réaction lymphocytaire type Crohn, médullaire) ;



2 cas 1° / 1 < 50



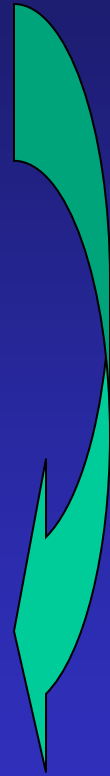
3 cas 1° ou 2° / pas d'âge

		patient	Père	Mère	F/S 1	F/S 2	F/S 3	F/S 4	Enf 1	Enf 2	Enf 3	Enf 4
1	Cancer avant 50 ans											
2	Cancer entre 50 et 60 ans											
3	Adénome avant 60 ans											
4	Cancer après 60 ans											
5	Au moins 3 adénomes											
6	2 cancers CR synchrones ou metachrones											

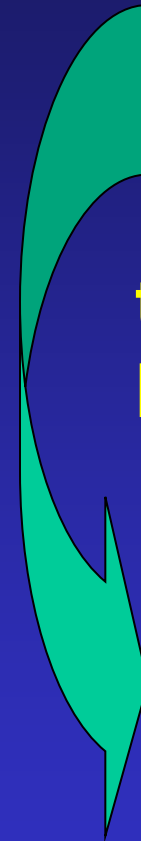
	Coloscopie tous les 5 ans dès 45 ans		Avis génétique
1 X	1, 2, 3, 5, 6	1 X	1, 6
2 X	4	2 X	2, 4, 5

Critères d'Amsterdam

Critères de Bethesda



**Consultation
de
génétique**



**tests
biologiques**

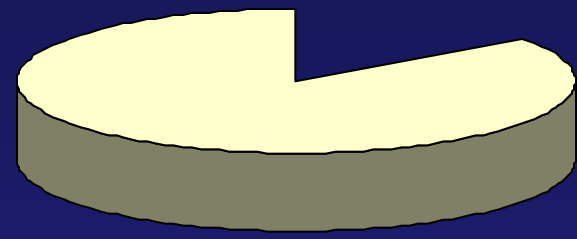
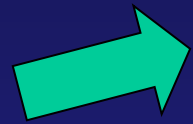
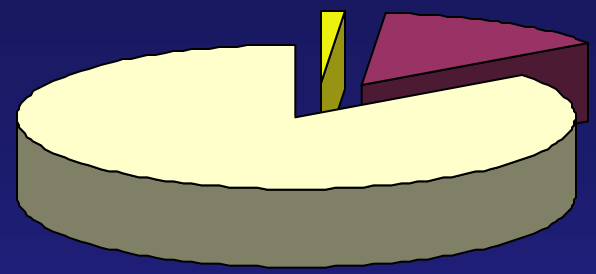
recherche de mutation

Critères biologiques

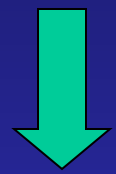
2 % des cancers colorectaux



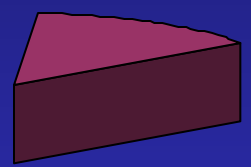
Test d'instabilité



85 % : stables



**15 %
instables**



I. Sporadique

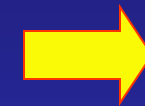
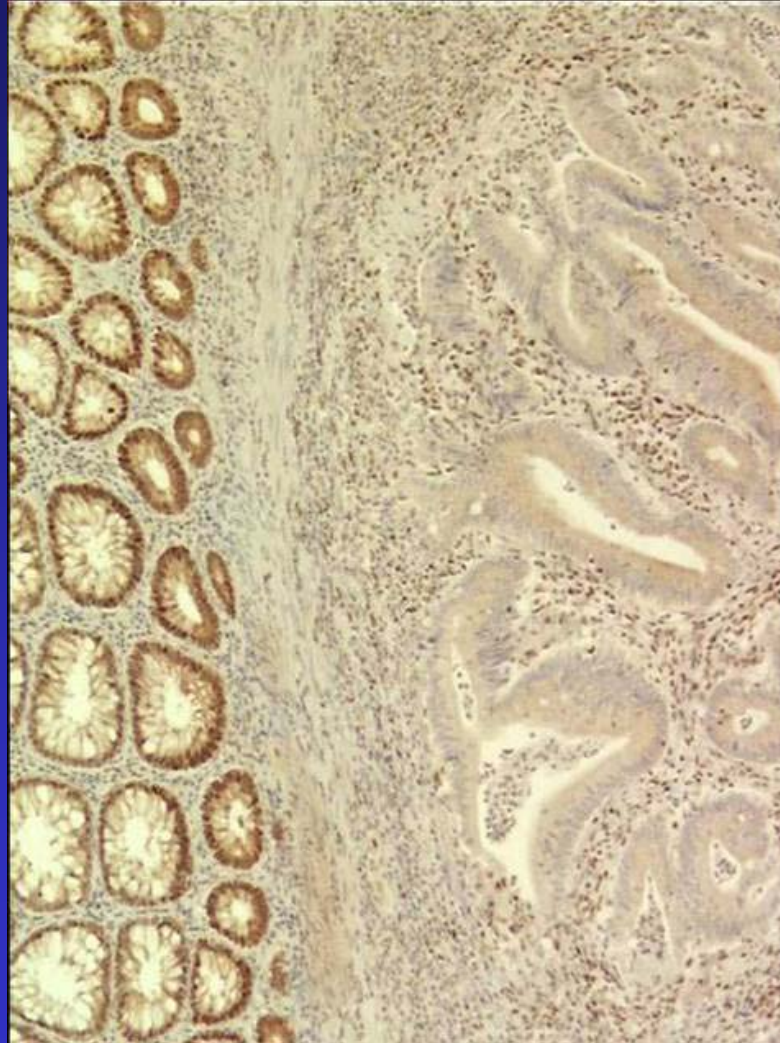
**Femmes
Agées
Côlon droit
hMLH1
(2 mutations
Somatiques)**



I.Familiale

**Jeunes
Contexte familial
Côlon Dt ou G
hMLH1 ou hMSH2
1 m. germinale +
1 m. somatique**

2. Immunohistochimie



MSH2
MLH1
MSH6
PMS2

Critères de Bethesda

Tests biologiques complets



Recherche de
Mutation



Pas de recherche



Dépistage
familial
ciblé



Dépistage
familial
Non ciblé

Stratégie 2 : Tests biologiques puis recherche de mutation (Hampel, NEJM 2005)

1066 CCR



208 (19.5 %) instables
+ 2 immuno



séquençage

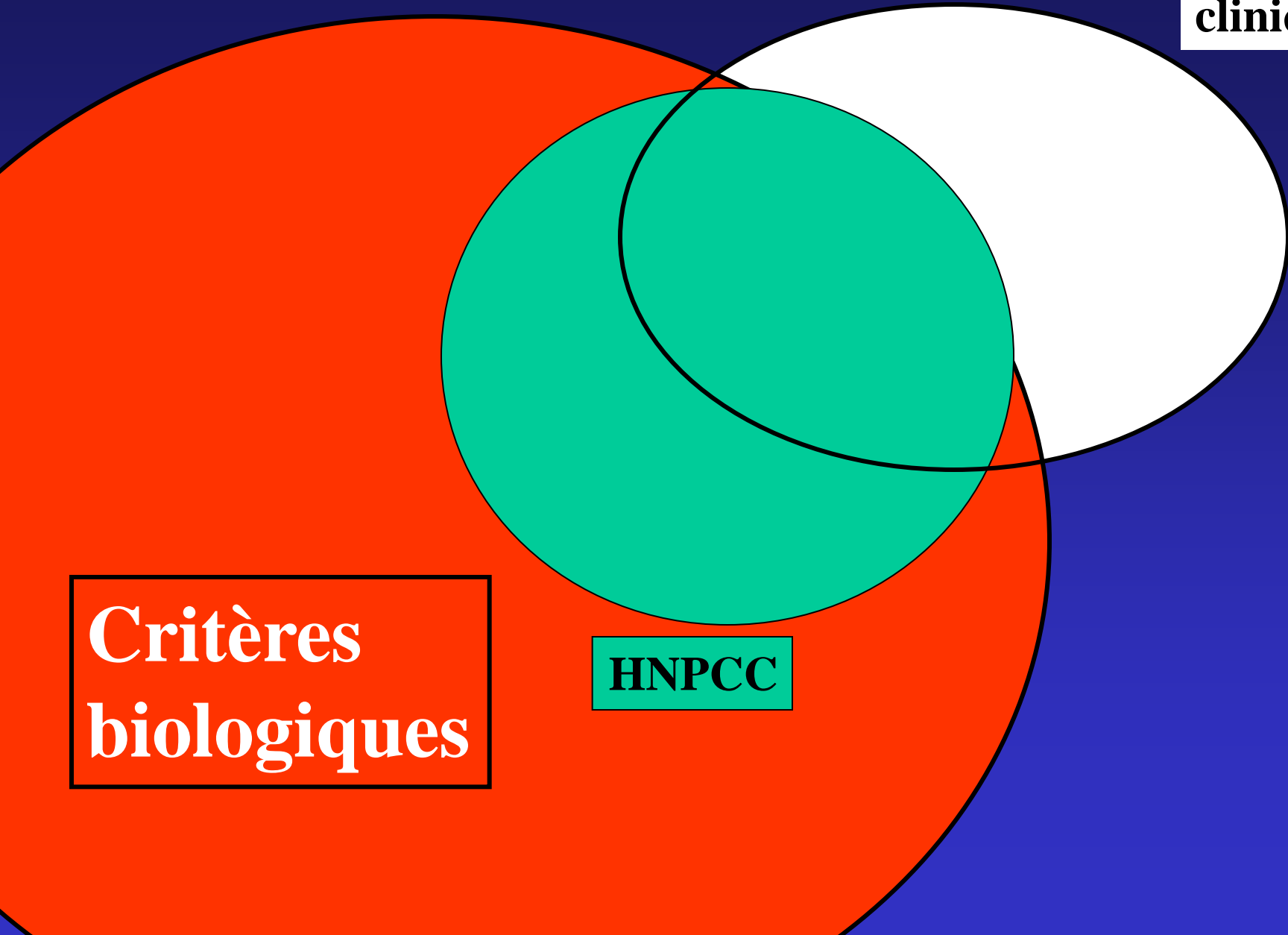


23 mutations

< 50 ans seul
10 mut. manquées (43 %)

amsterdam ou bethesda
5 mut. manquées (22 %)

**Critères
cliniques**



**Critères
biologiques**

HNPCC

Critères de Bethesda

Tests biologiques complets



Recherche de
Mutation
/ **Suivi lourd**



Pas de recherche
Suivi familial
allégé



Dépistage
familial
ciblé



Dépistage
familial
Non ciblé

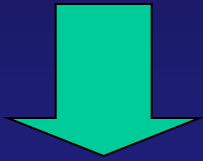
**Cancer colique
familial type X**

Lindor NM

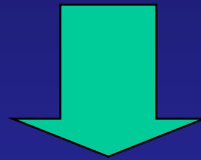
JAMA

2005 ,293, 1979

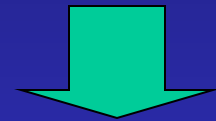
Améliorer la prise en charge



**Corrélations
Génotype-
phénotype**



- **Suivi
Endoscopique
Colorectal**
- **Autres
suivis**



**Chirurgie
Prophylactique ?**

Gènes « récents »

Corrélations phénotype-génotype 1 : Même âgés...

1066 CCR, 23 (2.2 % mutations germinales MMR)

5/23 > 60 ans (63-87 ans...)

ne répondant pas aux critères de Bethesda...

3/5 ont une mutation MSH6 ou PMS2

Hampel H, NEJM 2005, 352, 1851).

Corrélations phénotype-génotype 3 : PMS2

PMS2

*Forme
Dominante
atténuée*

Formes tardives
CCR 10 ans
> mutations classiques

*Forme
Récessive
Sévère*

Formes sévères précoces
(< 20 ans)
Turcot
Polypose importante

Corrélations phénotype-génotype

MSH6 : pénétrance incomplète

RC CCR

Hommes 69 % , Femmes 30 %

RR : 10

RC : 60 %

RC cancer endomètre

71 %

RR : 40

RC : 30-40 %

Nouveaux gènes ?

MYH

Forme homozygote

*Forme hétérozygote
(1 % de la population)*

1 % HNPCC sans mutation
7 % PAF sans mutation

3 % des HNPCC

Eliason, J Med Genet 2005, 42, 95

Jenkins ME, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006, 15, 312

**Optimisation
du suivi
endoscopique**

HNPCC, Suivi 15 ans, Colo /2-3 ans

Suivis 133

Mut + 44

Mut - 89

CCR

8 (18 %)*

0

Survie 5 ans/ CCR

100 %

Non suivis 119

Mut + 46

Mut - 73

19 (41 %)

0

54 %

* (12-60 mois après Colo normale)

Risque de CCR : -65 %
Mortalité globale : - 66 %

Jarvinen
Gastroenterology
2000 , 118, 829

h:
2001
24

Age:
th:
2001
25



***Lecomte T,
Clin Gastroenterol Hepatol
2005 ,3, 897***

***36 pts HNPCC
7 adénomes
Chromo : +11 aden.***

Nb de polypectomies pour prévenir 1 cancer colorectal

Population
générale

41-119

HNPCC

2.8

*Jarvinen Gastroenterology 2000 118, 829
National Polyp Study, USA*

Attitude Chirurgicale

**Cancer colique chez un sujet HNPCC
avec mutation délétère :
Faut-il faire une colectomie totale ?**

Recommandations actuelles

- ANAES 2004 : colectomie sub totale**
- Bull Cancer 2004 : incertain (confort)**
- USA 2003 : oui
(risque de 2° cancer, difficulté du suivi)**

Argument 1

2° cancer après une chirurgie segmentaire

Contexte sporadique : 0,3 % à 10 ans
HNPCC : 47 % à 10 ans

2° cancer (rectal) après colectomie totale

10 % à 10 ans

Argument 2, HNPCC, Suivi 15 ans, Colo /2-3 ans

Suivis 133

Mut + 44

Mut - 89

CCR

8 (18 %)*

0

Survie 5 ans/ CCR

100 %

Non suivis 119

Mut + 46

Mut - 73

19 (41 %)

0

54 %

* (12-60 mois après Colo normale)

Risque de CCR : -65 %
Mortalité globale : - 66 %

Jarvinen
Gastroenterology
2000 , 118, 829

Cancer colique

Nouveau cas jeune (< 40 ans)

test rer et immunohistochimie rapides

biopsies de tumeur et de muqueuse normale/formol

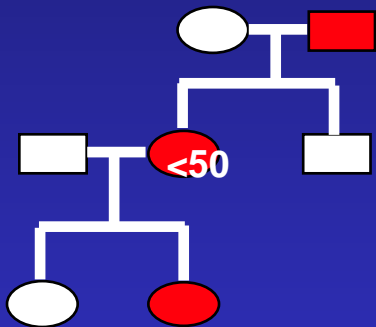
Contexte familial avec mutation connue

Colectomie

Contexte familial sans mutation

test rer et immunohistochimie rapides

biopsies de tumeur et de muqueuse normale/formol



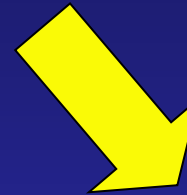
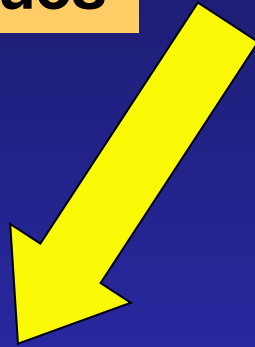
Cancer rectal

Confort versus sécurité : discussion...

Diagnostic = dépistage

Population :
Critères cliniques
Puis biologiques

Cancer colorectal :
Critères biologiques



positif

négatif :
-Pas de recherche de mutation
-Prise en charge allégée

Surveillance
Ciblée (mutation)
Endoscopie
optimisée

Le traitement endoscopique
Prévient > 60 % des cancers
Evite la chirurgie ?



FMC
HGE