

FMC Chambéry

Mercredi 25 février 2009

## **Cancers digestifs**

**Quand proposer une  
consultation  
d'oncogénétique ?**

Berthelet olivier

Service d'hépto-gastro-entérologie

CH de Chambéry

Cas index

Consultation d'oncogénétique

Enquête généalogique +- biologique

Recherche de mutation

Pas d'indication  
de recherche de mutation

Mutation +

Mutation -

Dépistage des apparentés

Conseils de surveillance personnelle et familiale

# Maladies de prédisposition aux cancers coliques

**Syndrome HNPCC**

**Polypose adénomateuse familiale : PAF**

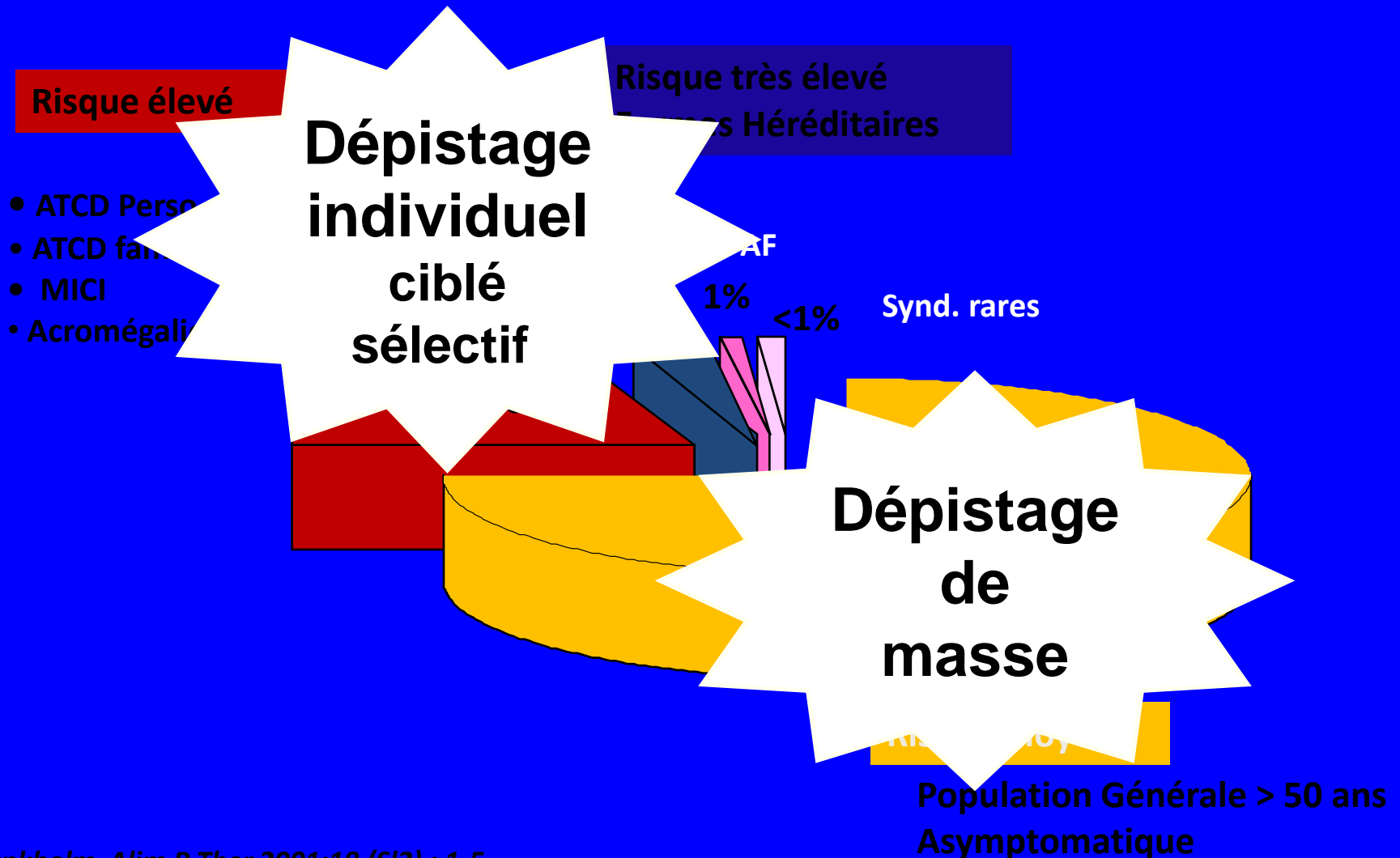
**Polypose atténuée**

**Syndrome MYH**

**Autres polyposes**



# Populations à Risques de CCR



**P. Hamartomateuses:**  
Synd. Peutz Jeghers (CCR : 50%)  
P. Juvenile Familiale (CCR : 40%)

*AD*

**CCR  
Héréditaires**

1%

3-5 %

*Autosomal . D*

Polyposes  
Adenomateuses  
Familiales

HNPPC  
CCR sans  
Polypose

**CCR : 82%**

Mutation  
APC

Mutation  
MYH

*Autosomal . D*

*Autosomal . R*

Mutation des gènes  
réparation du DNA  
**MMR**  
« Mis match repair »

PAF  
Classique

PAF  
Atténuée  
« AFAP »

PA  
Liée MYH  
« MAP »

**CCR : 100%**

**CCR : 70 - 80%**

**Le Syndrome HNPCC**

=

Syndrome de Lynch

=

Cancers colorectaux non polyposiques

# Syndrome HNPCC

Maladie génétique de prédisposition aux cancers

Transmission autosomique dominante

Pénétrance incomplète

1 à 5 % des CCR

+ de 350 nouveaux cas de CCR / an en France

Gènes impliqués : système MMR = réparation ADN

MLH1

MSH2

MSH6

PMS2

# Syndrome HNPCC

**=> Cancers de survenue précoce  
Agrégation familiale de cancers  
digestifs et / ou gynécologiques  
Cancers colo-rectaux et/ou utérus**

**Critères diagnostiques :**

**Cliniques (age ++)**

**Généalogiques**

**Biologiques (RER IHC)**

**Génétiques (mutation)**



# Spectre des cancers HNPCC

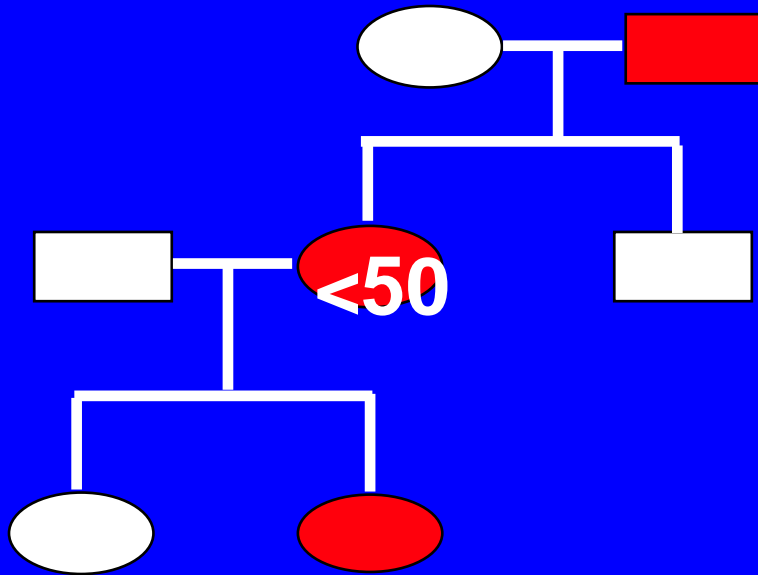
## Spectre Etroit : $RR > 8$

	Risque cumulé à 70 ans
<b>Colon</b>	<b>52 % (H:74 %, F: 30%)</b>
<b>Endomètre</b>	<b>40 % - 60 %</b>
<b>Uretère et bassinet</b>	<b>5 %</b>
<b>Intestin grêle</b>	<b>2 %</b>

## Spectre Large : $5 > RR > 8$

	Risque cumulé à 70 ans
<b>Estomac</b>	<b>15 %</b>
<b>Voies biliaires</b>	<b>8 %</b>
<b>Ovaires</b>	<b>10 % - 15 %</b>

# 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

# Critères de Bethesda

(JNCI 2004, 96, 261)

1

CCR < 50

2

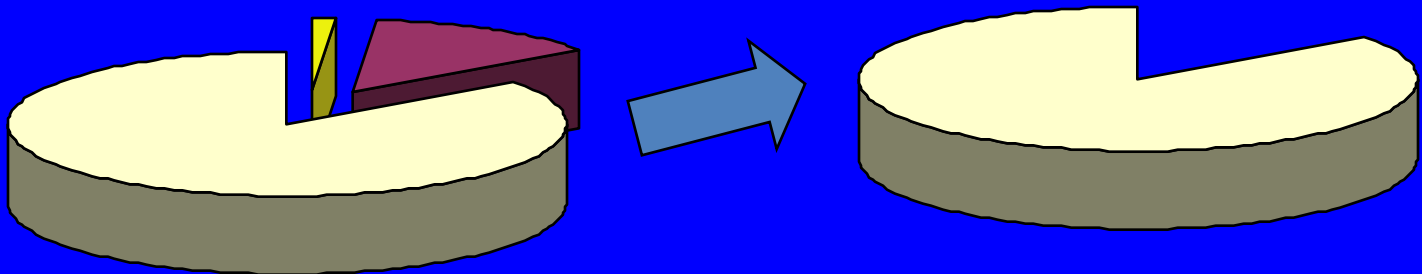
Tumeurs primitives multiples  
tumeurs métachrones ou synchrones du spectre

3

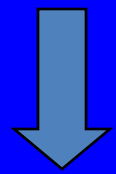
Histologie évocatrice avant 60 ans

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

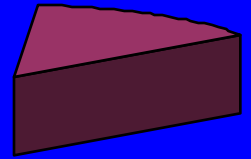
# Test d'instabilité = test RER = MSI



**85 % : stables**



**15 %  
Instables  
MSI-H**



**I. Sporadique**

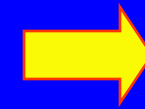
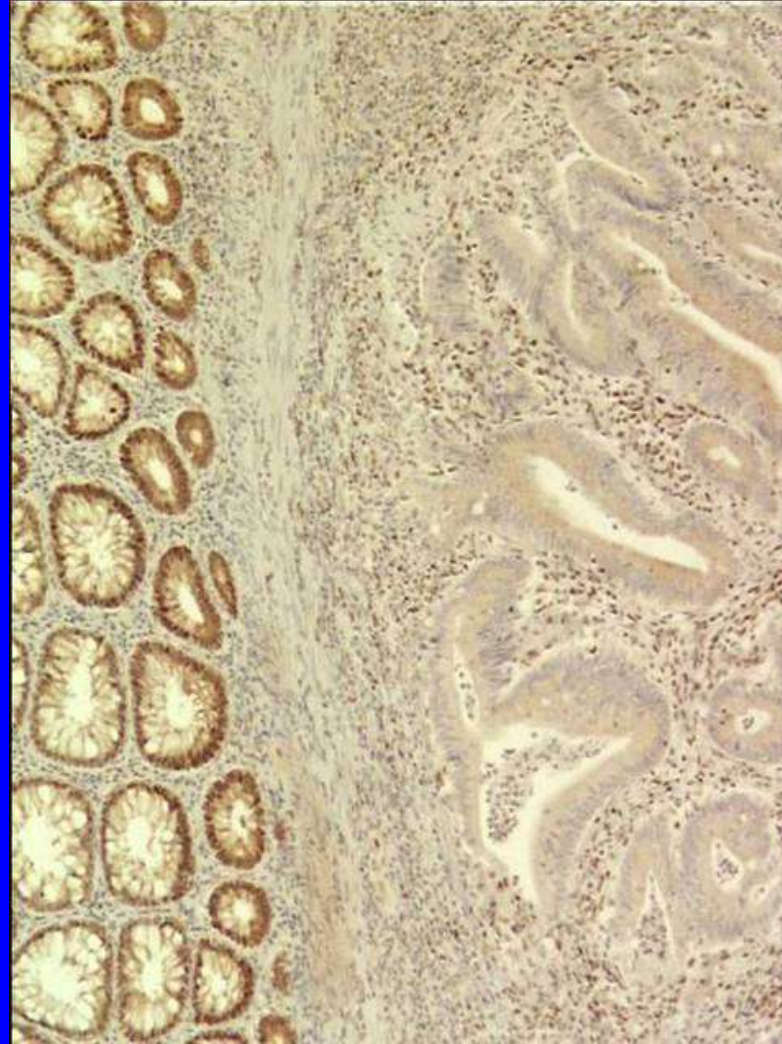
**Femmes  
Agées  
Côlon droit  
hMLH1**



**I.Familiale**

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

## 2. Immunohistochemie



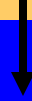
**MSH2**

**MLH1**

**MSH6**

**PMS2**

# Critères cliniques évocateurs S HNPCC



**RER + IHC**



Recherche de Mutation  
/ **Suivi lourd**



Pas de recherche  
**Suivi familial allégé**

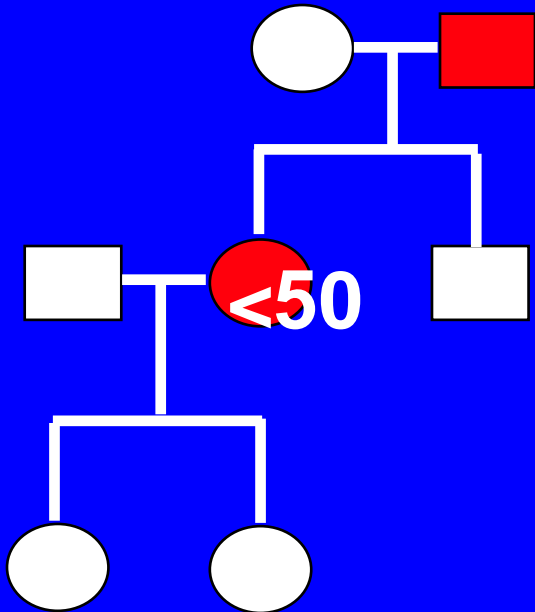


Dépistage familial ciblé

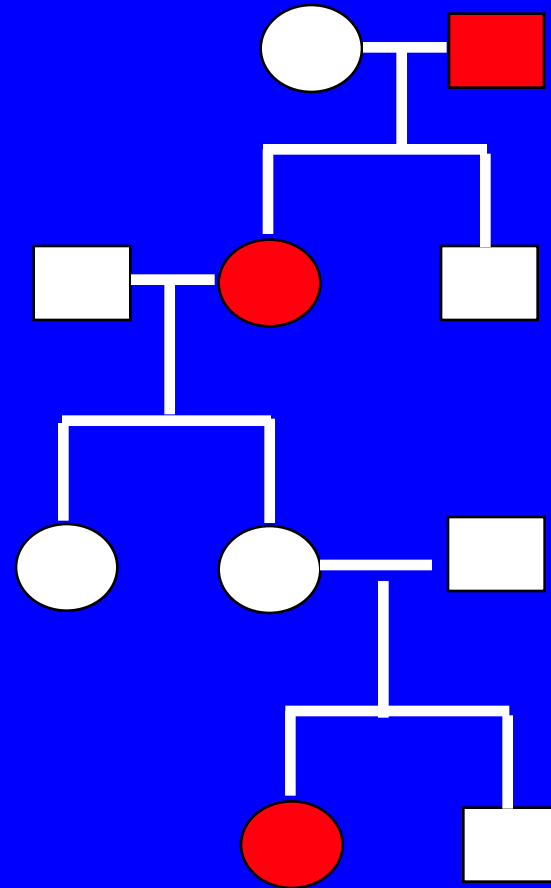


Dépistage familial Non ciblé

Cancer colique familial type X  
*Lindor NM JAMA*  
2005 ,293, 1979



**2 cas 1° / 1 < 50**



**3 cas 1° ou 2° / pas d'âge**

# Dépistage : Histoire Familiale HNPCC

**SUJET INDEX**  
Mutation du gène MMR ( hMSH2, hMLH1,hMSH6)

*Amsterdam  
ou  
Bethesda  
RER+*

Rechercher la mutation  
chez les apparentés:

*Dépistage ciblé des  
apparentés*

Dépistage non ciblé des  
apparentés

- Coloscopie totale optimisée/ 2ans à partir 20- 25 ans
- *Surveillance des autres cancers HNPCC*  
Gynécol / Estomac / V.Urinaire / IG

↓ risque  
de CCR  
62 %

Après colectomie subtotale :  
Surveillance du rectum tous les 2 à 3 ans

*Gastroenterology 2000  
ANAES 2004*



# 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**

# Nb de polypectomies pour prévenir 1 cancer colorectal

Population  
générale

41-119

HNPCC

2.8

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

# Surveillance HNPC

**Coloscopie annuelle ou / 2 ans (coloration ++)**

Cancers d'intervalles ++

**Surveillance gynécologique / 6 mois**

Examen clinique, écho endovaginale, frottis aspiration

**Recherche Hélicobacter Pylori +- éradication**

**+ - surveillance autres tumeurs**

**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)**

# Cancer colorectaux polyposiques

PAF

PAF atténuée

MYH

Autres polyposes

# Polypose Adénomateuse Familiale PAF

- **1% des cancers colorectaux**

> 100 polypes adénomateux coliques

**Transmission autosomique dominante**

**Pénétrance  $\approx$  100 %**



**Diagnostic génétique possible dans 90 %**

Hypertrophie couche pigmentaire rétine : 70 %

**Polypes adénomateux :**

**Colon : 100 %**

**Duodénum : 95 %**

**Papille : 75 %**

Polypes fundiques glandulokystiques

(Exérèse si > 7 mm) : 40 %

Tumeurs desmoides : 15 à 30 %

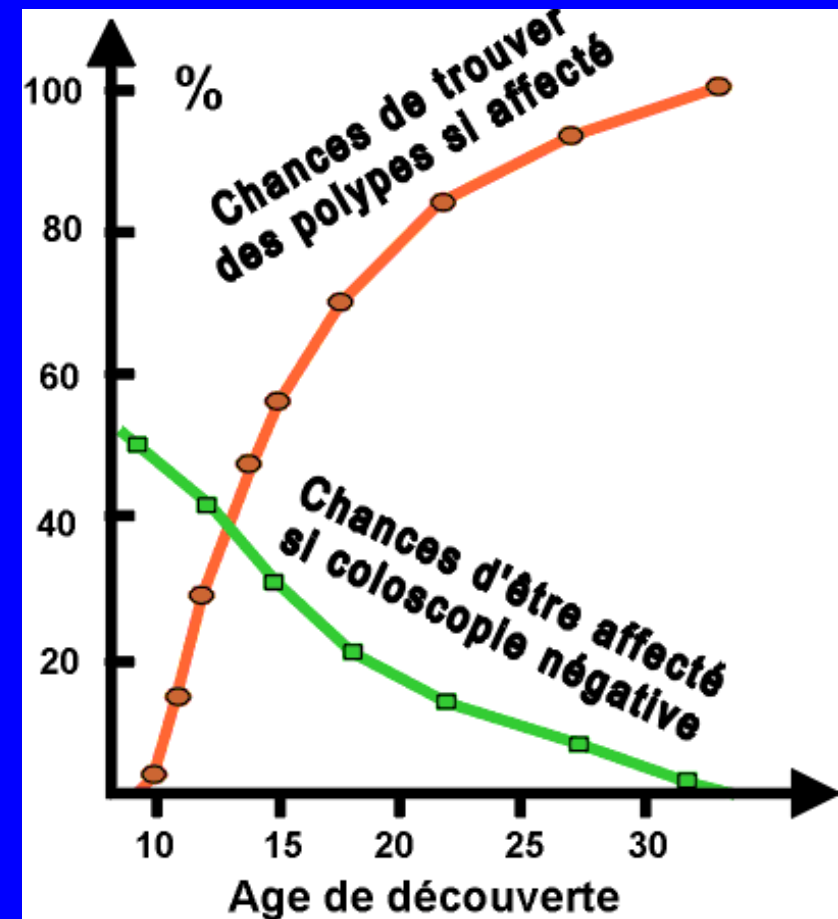
Ostéomes : 80 %

Dents surnuméraires (38%), Kystes épidermoïdes ( 58%)

Médulloblastome, hépatoblastome, cancer thyroïde < 5 %

# Polypose Adénomateuse Familiale

Séquence adénome - cancer : 10 à 12 ans



Enfant de parent atteint :

**Coloscopies annuelles**  
à partir de 10-12 ans  
jusqu'à 40 ans

**Gastroscopie / 3 ans**  
à partir de 20 ans

Lorsque adénomes trop nombreux :

**Colectomie totale avec anastomose iléoanale**



# Autres Polyposes

## Gène MYH

**Forme homozygote**

**1 % HNPCC sans  
mutation**

**7 % PAF sans mutation**

**Forme hétérozygote  
(1 % de la population)**

**3 % des HNPCC**

*Eliason, J Med Genet 2005, 42, 95*

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

# MUTATIONS DE MYH

- MYH : 16 exons

-36 mutations germinales identifiées  
-chez des patients d'origine européenne

- 2 mutations principales : Y165C  
G382D

retrouvées dans 31 cas (86%) à l'état homozygote ou  
double hétérozygote

## Histologie des polyposes rares

➔ **Adénomes** : polypose atténuée, MYH > 1/8000

➔ **Hyperplasique ou festonné** : 1/ 3000

➔ **Hamartomes**

-Peutz-Jeghers

-Polypose juvénile

-Maladie de Cowden

1/ 100 000 à 200 000

# Polypose Hamartomateuses

## Polypose juvénile

- Transmission AD
- Polypes hamartomateux coliques  $\geq 3$
- Hamartomes extra coliques ( Estomac / Intestin grêle)
- Syndrome malformatif
- Age Dc : 18 ans
- CCR : 34 ans

### *Cas index et apparentés*

- *Coloscopie à partir de 10-15 ans ou plutôt si symptômes puis tous les 1-2 ans*

**ANAES 2004**

## Syndrome de Peutz- Jeghers

- Transmission AD
- Polypose digestive ( I. Grêle +colon ) et Lentiginose CM caractéristique ++
- Age du Dc: 13 ans
- CCR : 45 ans

- *Coloscopie à p tous les 2*



*Trt endoscopique intensif des lésions  
Colectomie : formes profuses incontrôlables*

# Polyposes Adénomateuse Familiales

**SUJET INDEX**  
Mutation APC +

## Phénotype « classique »

### Membres porteurs de la mutation

- ❖ Recto - sigmoïdoscopie à partir de 10-12 ans /an
- ❖ Après colectomie prophylactique (15-25 ans) :
  - Recto sigmoïdoscopie 1 fois /an ( Rectum restant)
  - Duodenoscopie + Bx papille tous les 1- 2 ans ( > 20ans)

## Phénotype « atténuée »

### Membres porteurs de la mutation

- Coloscopie totale + chromoscopie à partir de 30 ans/an
- ❖ Après colectomie prophylactique
  - Recto sigmoïdoscopie 1 fois /an ( Rectum restant)
  - Duodenoscopie + Bx papille tous les 1-2ans ( > 20ans)

**SUJET INDEX :**  
Mutation APC –

Rechercher la mutation biallélique MYH  
Si présente : coloscopie de dépistage aux  
membres de la famille à partir de 30ans

**Si le test n'est pas disponible : Dépistage non ciblé de tous les apparentés**

Prédisposition génétiques  
des autres cancers digestifs ?

Cancer gastrique

Cancer du pancréas

# Cancer Gastriques familiaux

2 cancers chez apparentés 1<sup>er</sup> degré = 12 % des Kc Gastriques  
Risque relatif familial entre 2 et 3

## Infection à *Helicobacter Pylori*

—————> Dépistage familial systématique

**S Cancers multiples** : HNPCC, PAF, Peutz-Jeghers  
polypose juvénile

**Mutation du gène *CDH1*** codant pour la E-cadhérine

Pénétrance = 70 à 80 %

—————> Gastrectomie prophylactique

# Cancer Pancréatiques familiaux

RR Kc Pancréas X 1,9 à 1 3 en cas d'antécédent familial

## **Pancréatite héréditaire :**

affection autosomique dominante à pénétrance élevée,  
mutations du gène PRSS 1 du trypsinogène cationique.  
Risque cumulé à 70 ans de cancer du pancréas = 40 %

## **Syndromes de cancers multiples :**

FAMMM (familial atypical multiple mole melanoma),  
Cancers familiaux du sein et de l'ovaire  
PAF et Syndrome de Peutz-Jeghers  
Syndrome HNPCC

## **Syndrome de cancer pancréatique familial :**

Au moins 2 apparentés au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>eme</sup> degré  
Absence d'un autre syndrome de cancer familial



Quand proposer  
une consultation  
d'oncogénétique ?

**Age de survenue cancer jeune < 50 ans**

**Tumeurs digestives synchrones ou métachrones**

**Association perso ou familiale Kc Colon et utérus**

**Agrégation familiale de cancer (++ âge survenue)**

**Polypose colique**

**2 Cancer gastriques ou pancréas au 1<sup>er</sup> degré**

# CONCLUSION

Augmentation progressive des indications de consultations

Découverte de nouveaux gènes et syndromes génétiques

Arrêt d'un suivi lourd chez sujets non atteints

Suivi rapproché des sujets atteints

Possibilité de suivi et de prévention des cancers

Bénéfice en terme de survie du suivi

DPN ? DPI ?