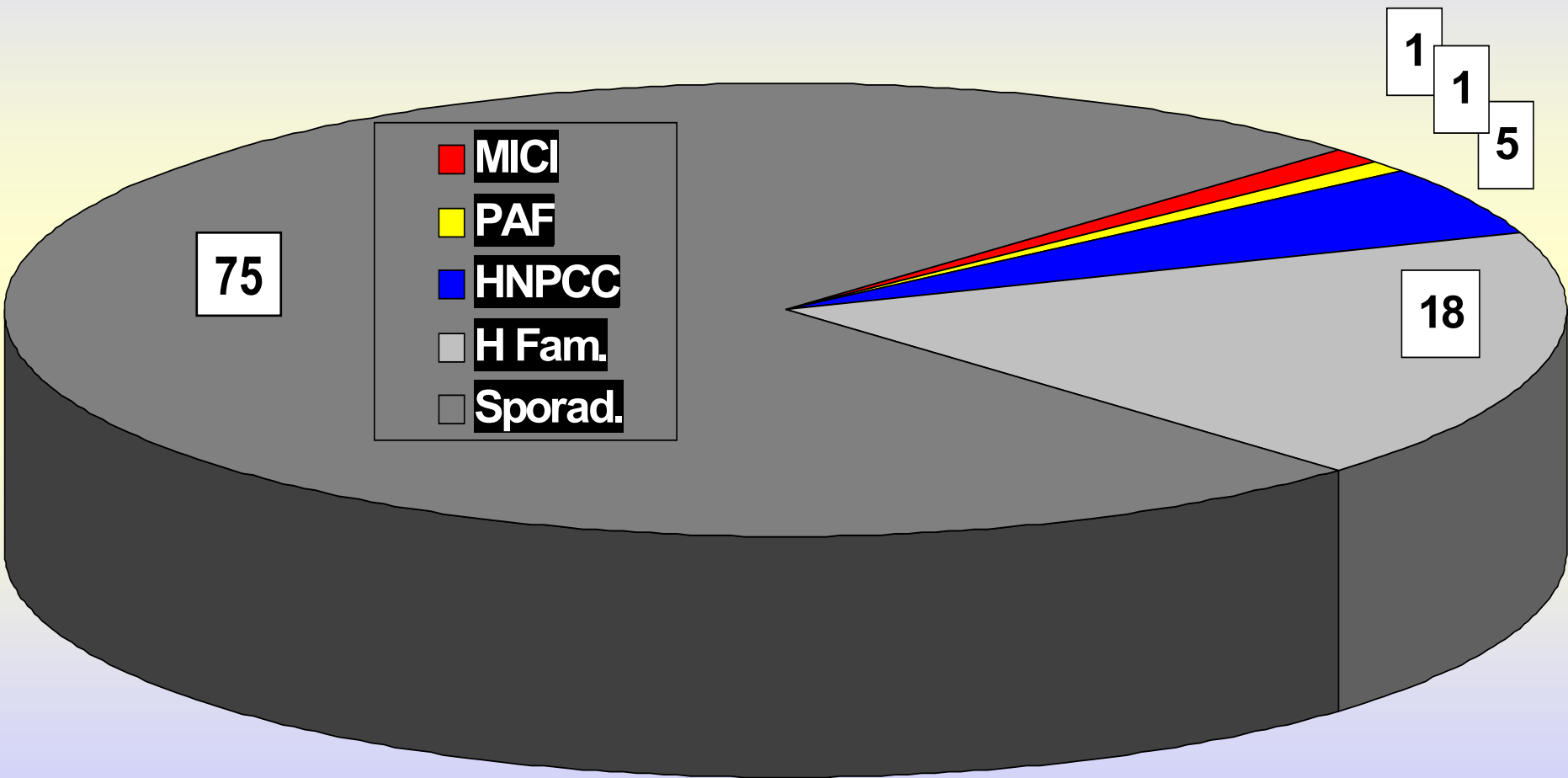


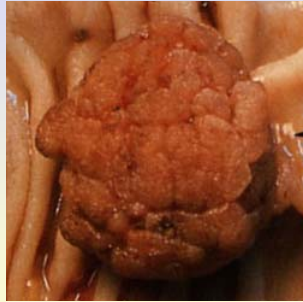
Prédispositions génétiques au cancer colorectal : le point de vue du Gastroentérologue.

Etienne Dorval
Isabelle Mortemousque
Thierry Lecomte

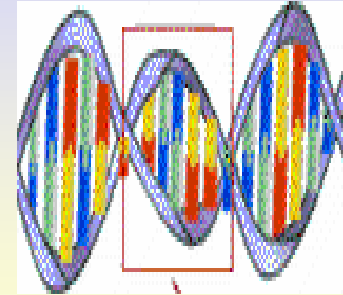
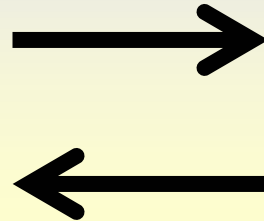
Epidémiologie des CCR



Endoscopie et Génétique



**Aspect
endoscopie**



**Pathologie
génétique**



Indispensable :

- au diagnostic
- à la surveillance

Endoscopie et Génétique

1. Polyposes

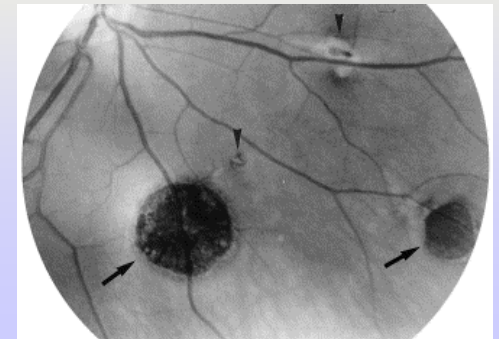
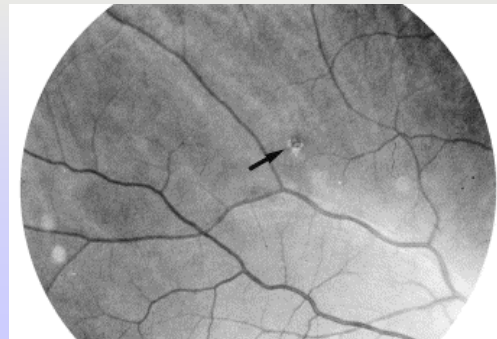
- Polypose adénomateuse familiale :
 - classique
 - atténuée
- Polypose hamartomateuse :
 - polypose juvénile
 - Peutz Jeghers

2. Syndrome HNPCC

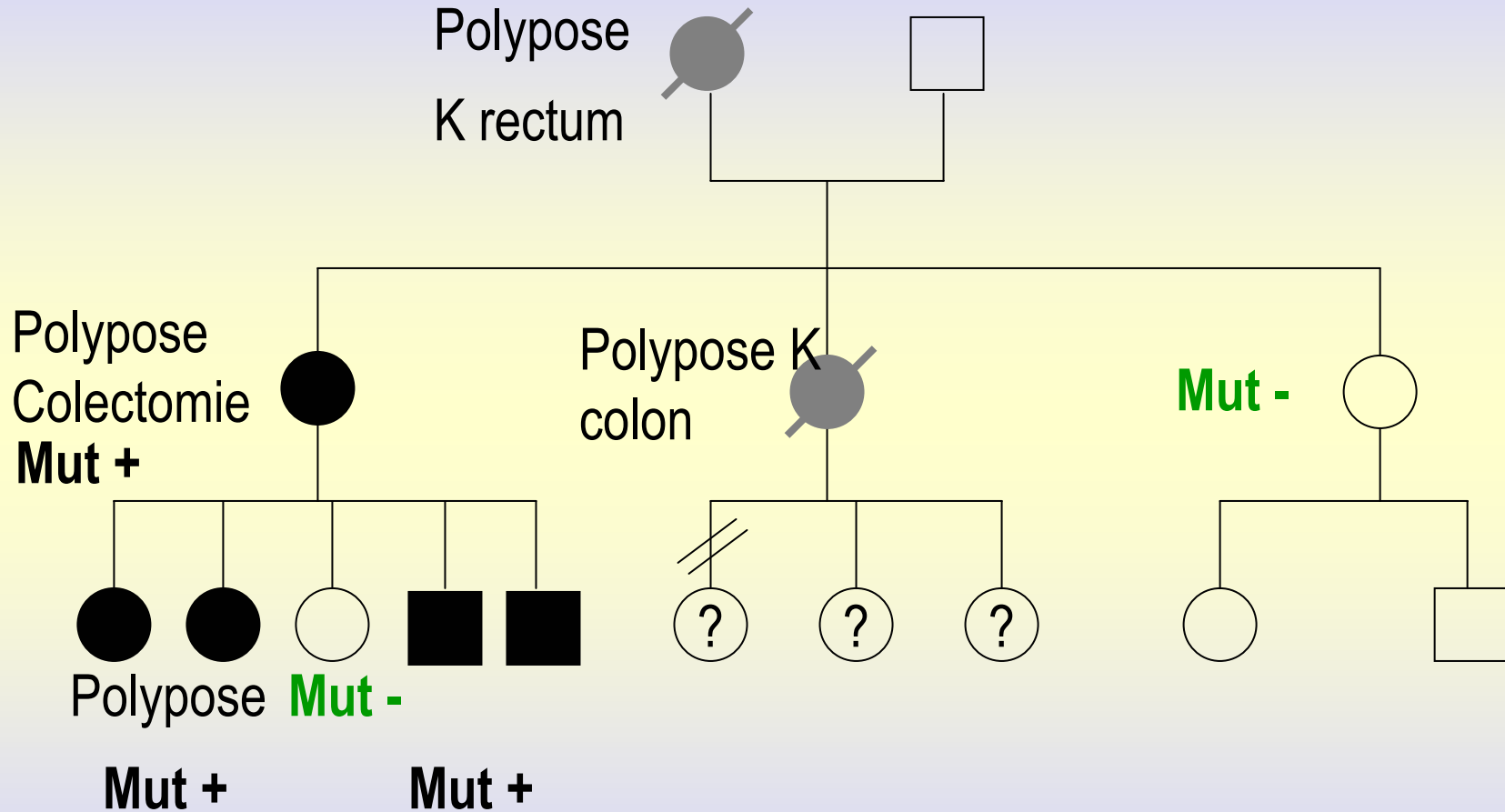
3. Cancer gastrique diffus familial

Polypose Adénomateuse Familiale

- 1 % des cancers colo-rectaux, prévalence 1/25 000,
- Transmission autosomique dominante, mutation du gène **APC** (chromosome 5),
- Description clinique :
 - Polypes adénomateux multiples côlon et rectum,
 - Manifestations extra-coliques,
 - Atteinte rétinienne : Hypertrophie de la couche pigmentaire de la rétine (70%)



Polypose Adénomateuse Familiale

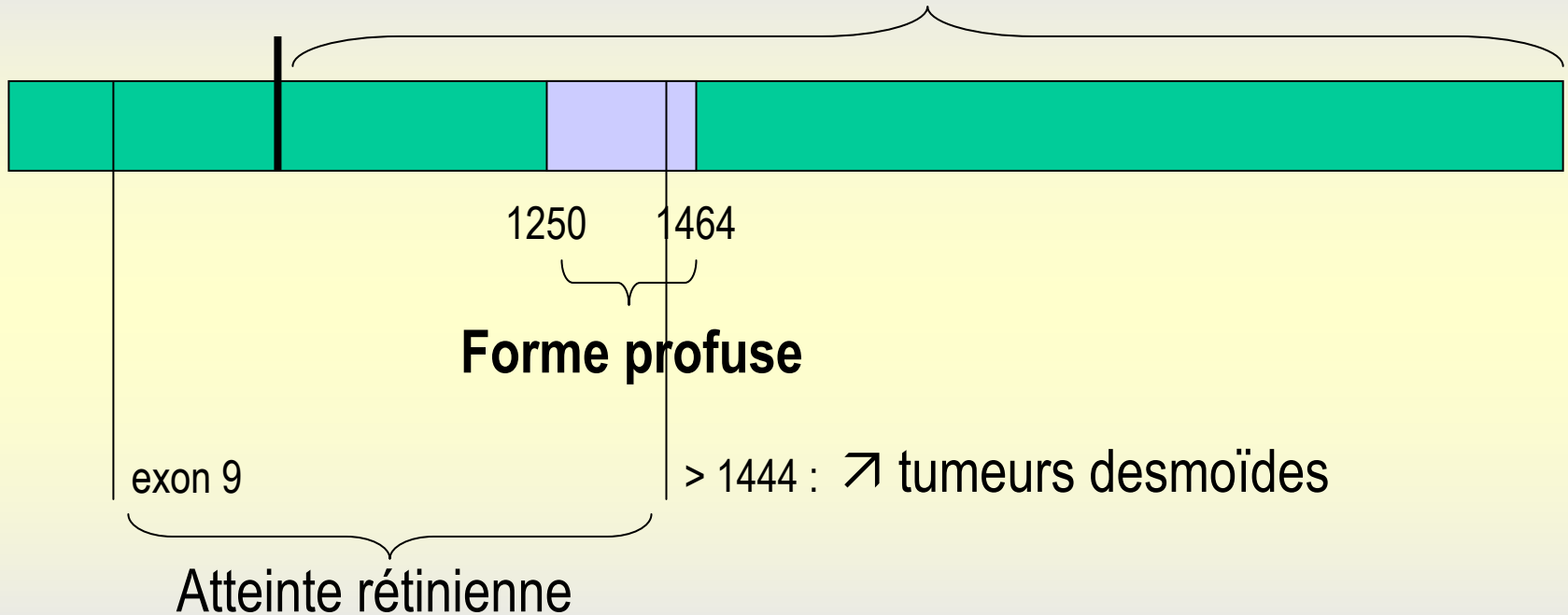


Mut + : grande délétion du gène APC

Polypose Adénomateuse Familiale

Gène **APC**

5q21, 120kb, 15 exons



Mutation identifiée chez $\cong 90\%$ des patients

Polypose Adénomateuse Familiale

- Atteinte colo-rectale

Age moyen d'apparition :

- polypes 15 ans

- cancer 39 ans

Nb de polypes 100-1000

Sites polypes pancolique

Risque de CCR 100 %

Polypose Adénomateuse Familiale

- Atteinte digestive haute
 - Adénomes duodénaux 64 %
 - Adénocarcinome duodéal 0,3 %
 - Polypes glandulo-kystiques fundiques 48 %
 - Adénomes gastriques 12 %
 - Polypes hyperplasiques 3 %

Bulow, 1995

Polypose Adénomateuse Familiale

1. Prise en charge colo-rectale

- rectosigmoïdoscopie annuelle à partir de 10-12 ans
- proposition colectomie quand polypes nombreux

2. Risques persistants

- K rectum, si anastomose iléo-rectale \Rightarrow rectoscopie avec chromoscopie annuelle,
- Compression d'organes vitaux par les tumeurs desmoïdes
- Dégénérescence des adénomes duodénaux,

Adénome duodénal



Adénome jéjunal

Vidéocapsule



Polypose Adénomateuse Familiale

Polypose duodénale

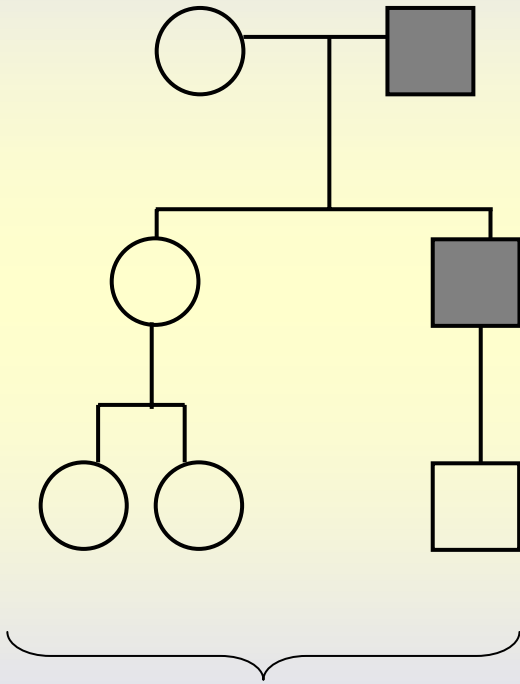
Score de
Spigelman

	1 point	2 points	3 points
Nb	1-4	5-20	> 20
Taille	1-4	5-10	> 10
Histo	tubuleux	tubulo-villeux	villeux
Dysplasie	bas	-	haut

Stade 0 : 0	}	→	Endoscopie + chromoscopie + biopsie de la papille
Stade I : 1-4			2-3 ans (+/- exérèse)
Stade II : 5-6			
Stade III : 7-8		→	1 an (exérèse)
Stade IV : 9-12		→	chirurgie

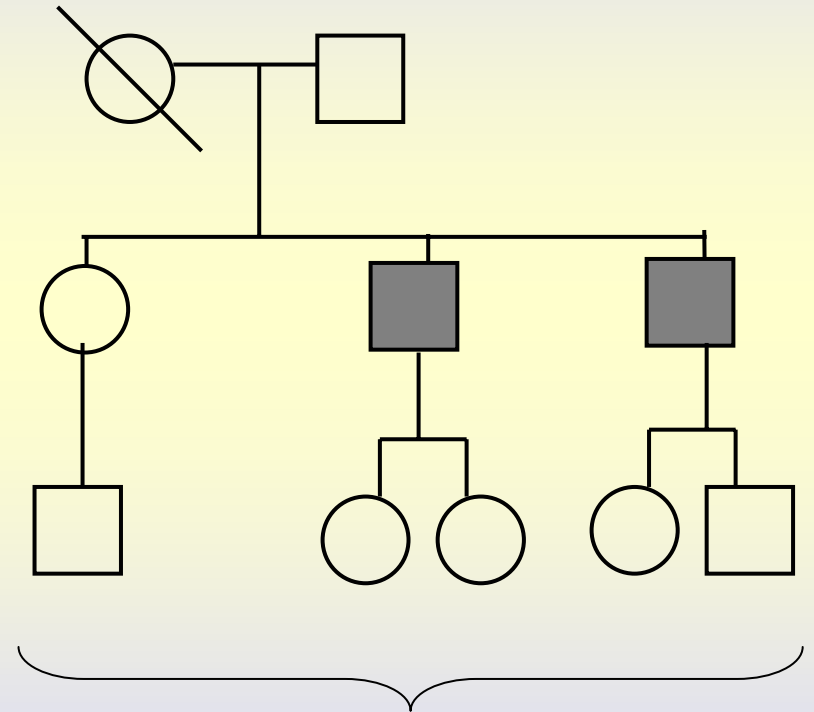
Polypose Adénomateuse Familiale Atténuée

< 100 polypes avec un début > 40 ans



Transmission AD

Gène APC ?

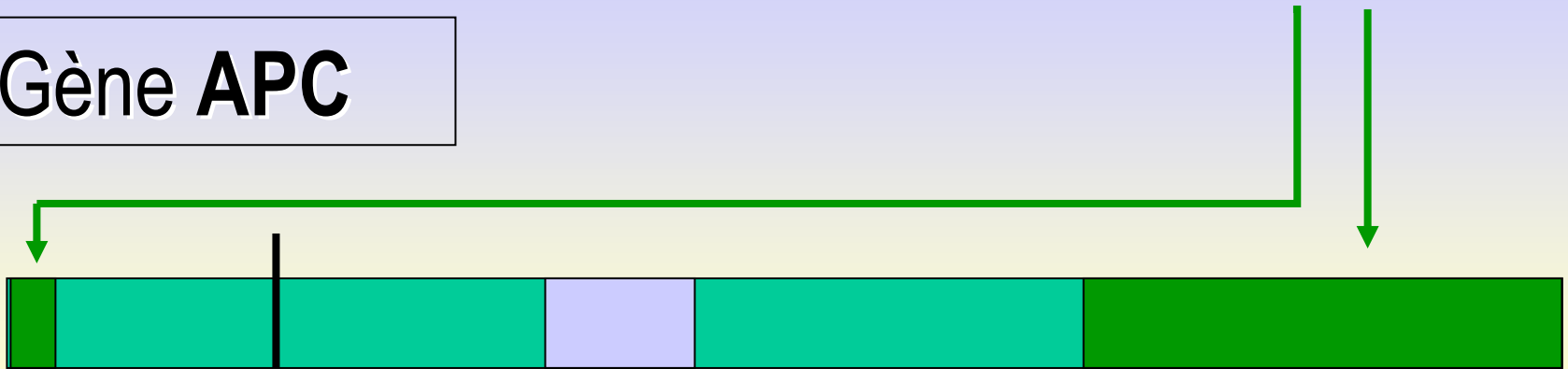


Transmission AR

Gène MYH ?

Polypose Adénomateuse Familiale Atténuée

Gène **APC**



Gène **MYH**

1p32

Mutation bi-allélique de MYH, récurrence intra-fratrie

Mais... description de polypose classique avec mutations MYH

Polypose Adénomateuse Familiale Atténuée

	MYH	APC
Age moyen d'apparition		
- polypes	40 ans	44 ans
- cancer	50 ans	58 ans
Nb de polypes	20-100	< 100
Sites polypes	colon G	colon Dt
Pénétrance CCR	?	80 %
Adénomes duodénaux	Rares	OUI

Surveillance :

- Coloscopie totale à partir de 30 ans,
- Rythme annuel ? À moduler en fonction du phénotype familial

Polyposes hamartomateuses

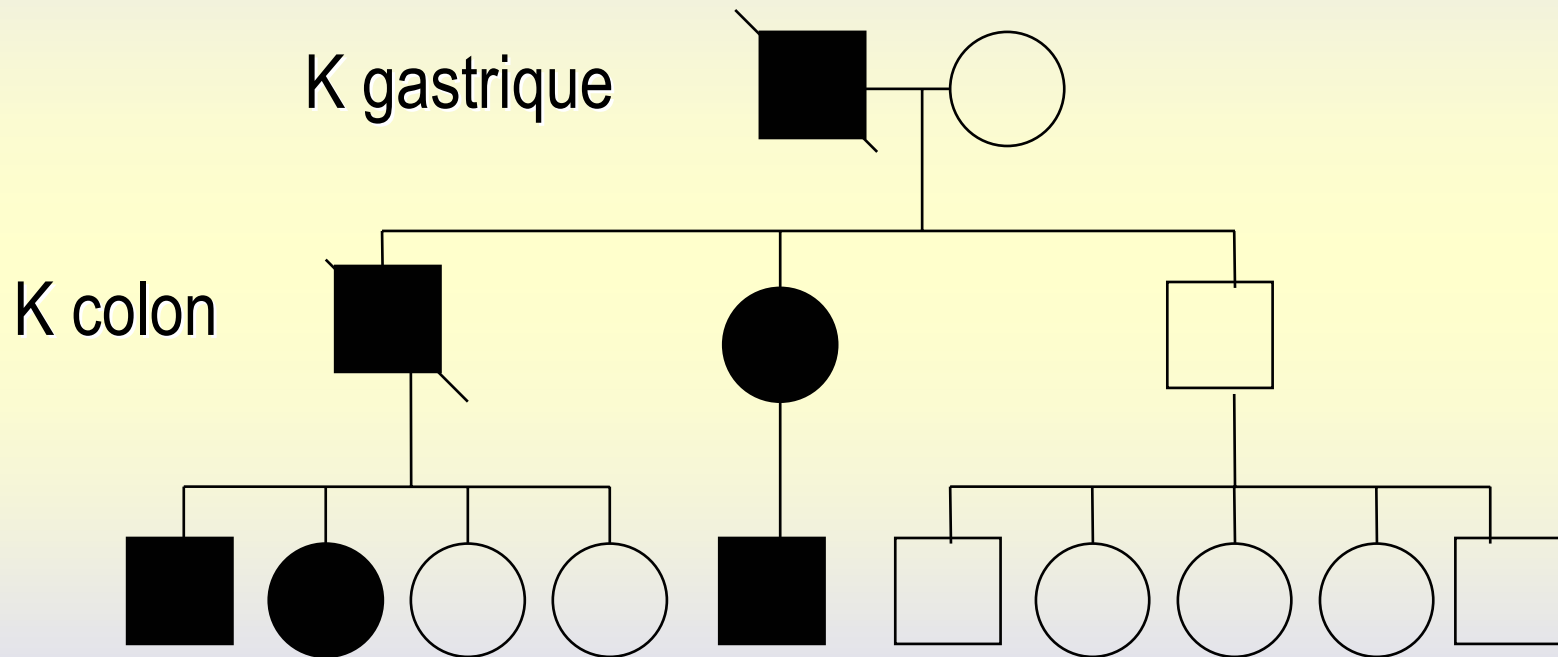
1. Polypose Juvénile

2. Syndrome de Peutz Jeghers



Polyposes hamartomateuses

Polypose Juvénile



Polypose hamartomateuse disséminée du tube digestif

Polyposes hamartomateuses

Polypose Juvénile

- Prévalence estimée 1/100 000,

	Risque cumulé
Colon-rectum	40 %
Estomac	20 %
Grêle	
Œsophage	

- Prédispose aux cancers colorectaux et gastriques,

- Transmission Autosomique Dominante,

- 2 gènes connus : - SMAD4 (18%),

- BMPR1A (20%). *Howe et al (2004)*

- Surveillance endoscopique : expérience limitée

- endoscopie haute et basse à partir de 10/15 ans tous les 2-3 ans,
- rythme annuel si hamartome +

Polyposes hamartomateuses

Syndrome de Peutz Jeghers

1) Polypes hamartomateux de l'ensemble du tube digestif, grêle +++

2) Lentiginose péri-orificielle



3) Prédisposition aux cancers digestifs

Risque relatif

Côlon-rectum	84
Pancréas	132
Estomac	213
Grêle	520
Œsophage	57

4) Risque - de tumeurs de l'ovaire (cellules de la granulosa)
- de tumeur du testicule (cellules de Sertoli)
- de tumeur du sein, de l'endomètre

Polyposes hamartomateuses

Syndrome de Peutz Jeghers

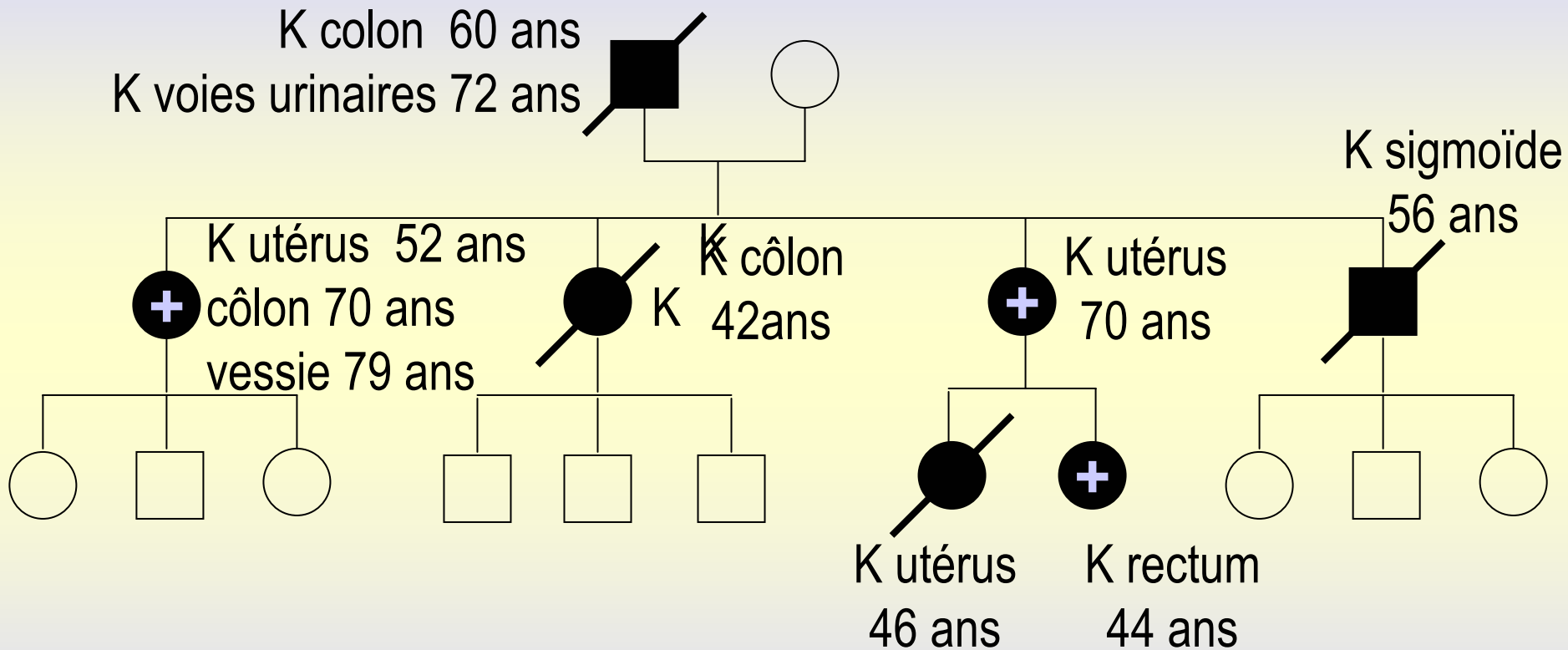
5) Transmission autosomique dominante,
Gène STK 11 (70 %)

6) Surveillance du tube digestif

Endoscopie haute et basse - à partir de 18 ans
- tous les 2 ans

Exploration du grêle : transit, vidéocapsule ?

Syndrome HNPCC



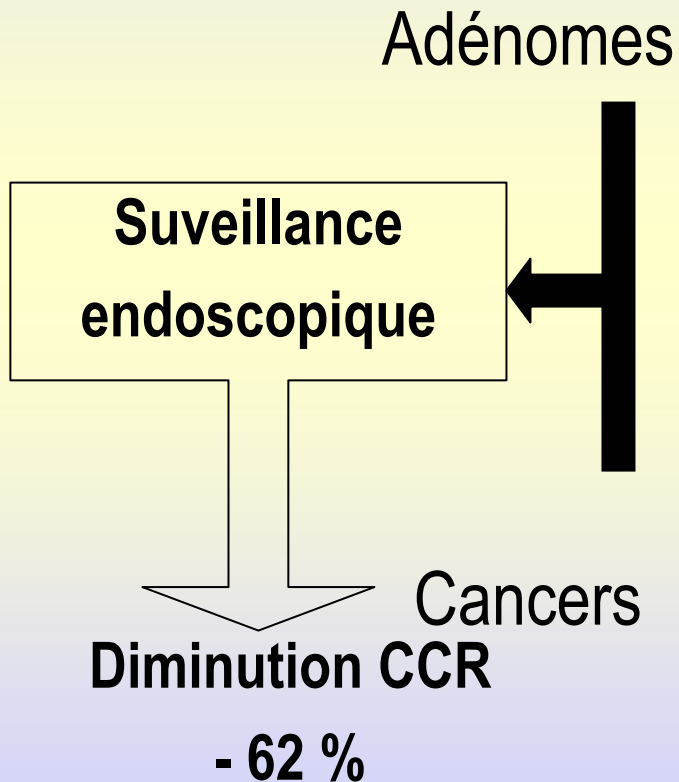
- Transmission autosomique dominante,
- Gènes MMR : MLH1, MSH2, MSH6

Syndrome HNPCC

Spectre tumoral

ORGANE	risque % pop. gén.	risque %	âge moyen de révélation
Colon	5.5	80	44 ans
Endomètre	2.7	20 - 60	46 ans
Estomac	<1	15	56 ans
Ovaire	1.6	10	42 ans
<hr/>			
Voies biliaires	<1	2 - 7	
Voies urinaires	<1	4 - 5	55 ans
Grêle	<1	1 - 4	49 ans

Syndrome HNPCC / Atteinte colo-rectale



- Prévalence : 15 – 40 %
- Age médian: 42 ans
- Prédominant côlon proximal
- Dysplasie sévère plus fréquente
- Adénomes « agressifs »

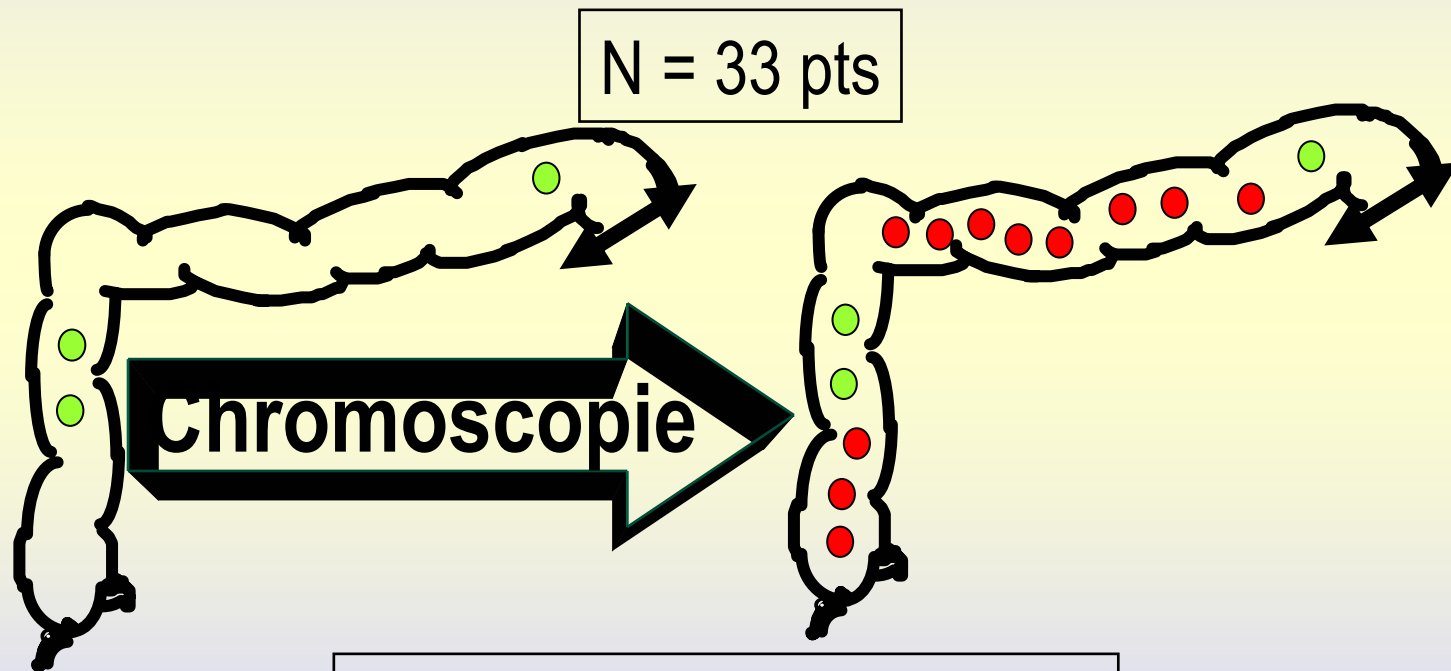
- Age médian: 45 ans
- Angle gauche → caecum: 70 %
- K colique synchrone: 30 %
- K colique métachrone :
 - 45 % à 10 ans
 - 72 % à 40 ans

Syndrome HNPCC / Surveillance

- 1) Coloscopie tous les 2 ans à partir de 20 - 25 ans avec Chromoscopie
- 2) Gastroskopie : pas de recommandation mais à proposer si antécédents familiaux, population asiatique et au moindre signe fonctionnel
- 3) Exploration du grêle : ? entéroscanner, entéroscopie, vidéocapsule
- 4) Examen gynéco annuel à partir de 30 ans + échographie pelvienne ou endo vaginale et hystérocopie souple avec biopsies

Syndrome HNPCC / Surveillance

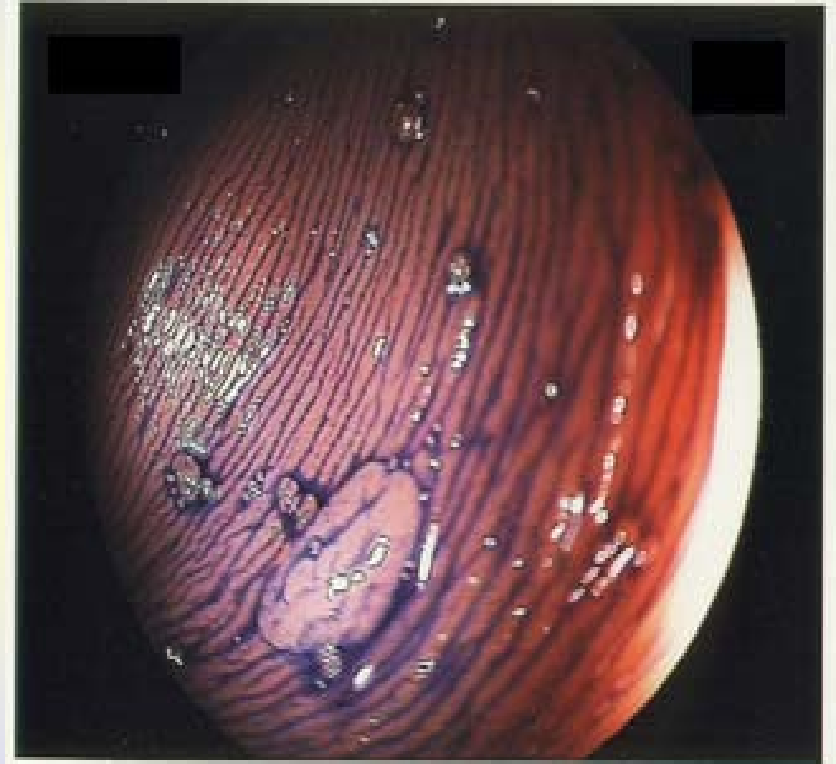
- Coloscopie tous les 2 ans à partir de 20 - 25 ans avec Chromoscopie



Adénomes détectés X 4

Lecomte, 2003

Adénomes en dysplasie de bas grade détectés en chromoscopie



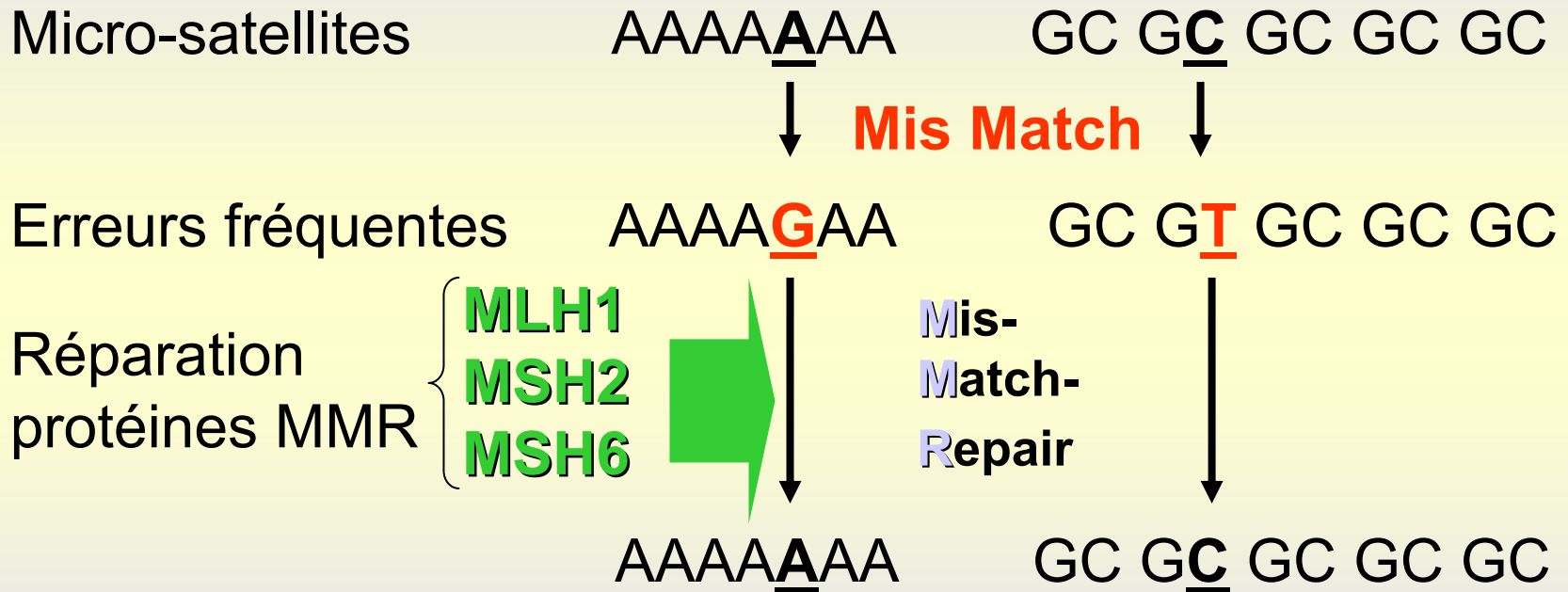
Place de la vidéo-capsule



A évaluer

Syndrome HNPCC / Aide au diagnostic (1)

1) Endo-phénotype tumoral : Phénotype RER



Mutation des gènes MMR ⇒ absence de réparation

⇒ **phénotype RER instable**

Syndrome HNPCC / Aide au diagnostic (2)

1) Endo-phénotype tumoral : Phénotype RER

Mutation des gènes MMR \Rightarrow absence de réparation

\Rightarrow **phénotype RER instable**

2) Etude immuno-histochimique protéines MMR

- Mise en évidence de la perte d'expression des protéines MMR au niveau tumoral,
- Permet de cibler le gène à étudier

Cancer gastrique héréditaire diffus

- Transmission autosomique dominante,
- Cancers gastriques souvent diffus, multifocaux avec un risque cumulé de 70 % environ
- Prédispose également :
 - ✓ aux cancers colo-rectaux,
 - ✓ aux cancers du sein lobulaire (40 % de RC)
- Gène CDH1 (16q) Cadhérine

Cancer gastrique héréditaire diffus

Prise en charge

1) Surveillance

- Gastroskopie avec chromoscopie et multiples biopsies à partir de 18 ans (?) tous les 6 mois ou 1 an
- Surveillance endoscopique colorectale
- Surveillance mammaire chez les femmes

2) Chirurgie prophylactique

- Discuter la gastrectomie totale préventive

Suspicion de prédisposition héréditaire aux cancers

CONSULTATION ONCOGENETIQUE

mutation non identifiée

mutation identifiée

Surveillance
endoscopique de
tous les sujets
« à risque »

Consultation d'oncogénétique
proposée aux apparentés

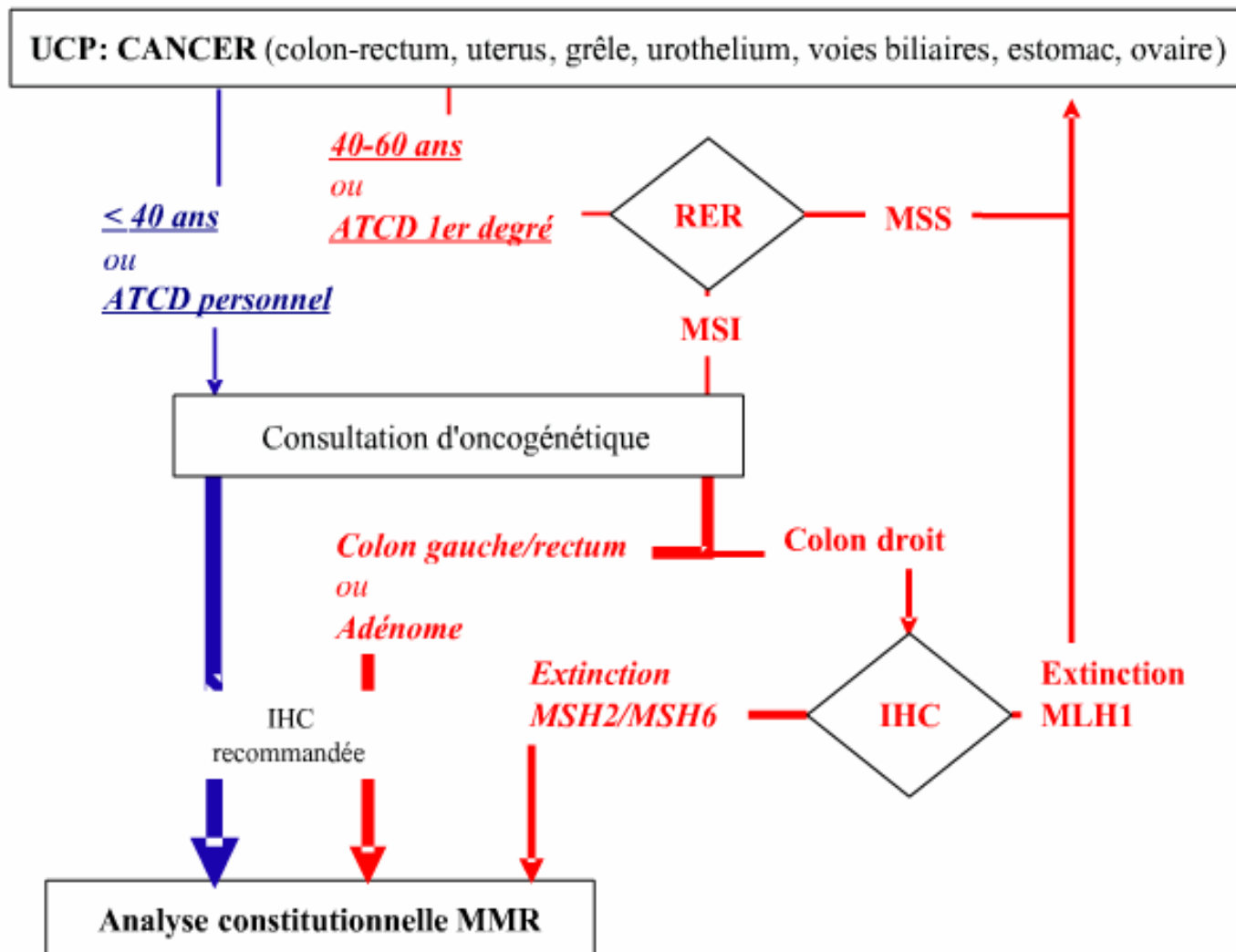
Mut +
Surveillance
+/- traitement
prophylactique

Mut -

Génétique et endoscopie

- Nécessité d'une collaboration étroite
- Objectifs :
 - Proposer un diagnostic (Phénotype – Génotype)
 - Etablir une stratégie de surveillance et de prévention
- La reconnaissance des prédispositions héréditaires aux cancers digestifs a un impact positif sur la mortalité par cancer digestif...

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



Le syndrome HNPCC

Fréquence dans la population atteinte de cancer < 60 ans : 1 à 2,7%

Caractéristiques cliniques :

Critères d'Amsterdam II (révision 1999)

- au moins 3 sujets atteints de cancer appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC (colon, rectum, endomètre, intestin grêle, voies urinaires) histologiquement prouvé
- 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

Caractéristiques génétiques :

Défaut du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR)

- mutation constitutionnelle (MSH2, MLH1, MSH6): 70% des HNPCC cliniques
- phénotype tumoral MSI

Syndrome HNPCC et gènes MMR

MSI (10% des CCR)



HNPCC

HNPCC+
MSS

↕
0%

HNPCC+
MSI

↕
>90%

HNPCC-
MSI

↕
<20%

INDICATEURS DE STATUT MSI

<u>Localisation</u>	<u>Incidence</u>	<u>Type MSI</u>
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)
Total	6 480	1008
Endomètre	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 ^{er} 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%

Risques associés aux mutations des gènes MMR

Localisation	RR	R _{MMR}	Prévention
Colon/rectum	10	50-60	AINS ? H :70-80/F :30-40
Endomètre	40	30-40	OP/THS ?
Urothelium	15	5	
Intestin grêle	>25	1-5	
Ovaire	9	8	
Voies biliaires	5	5	
Estomac	10	5-10	

Modalités validées de prise en charge et recommandations

diagnostic génétique > 18 ans

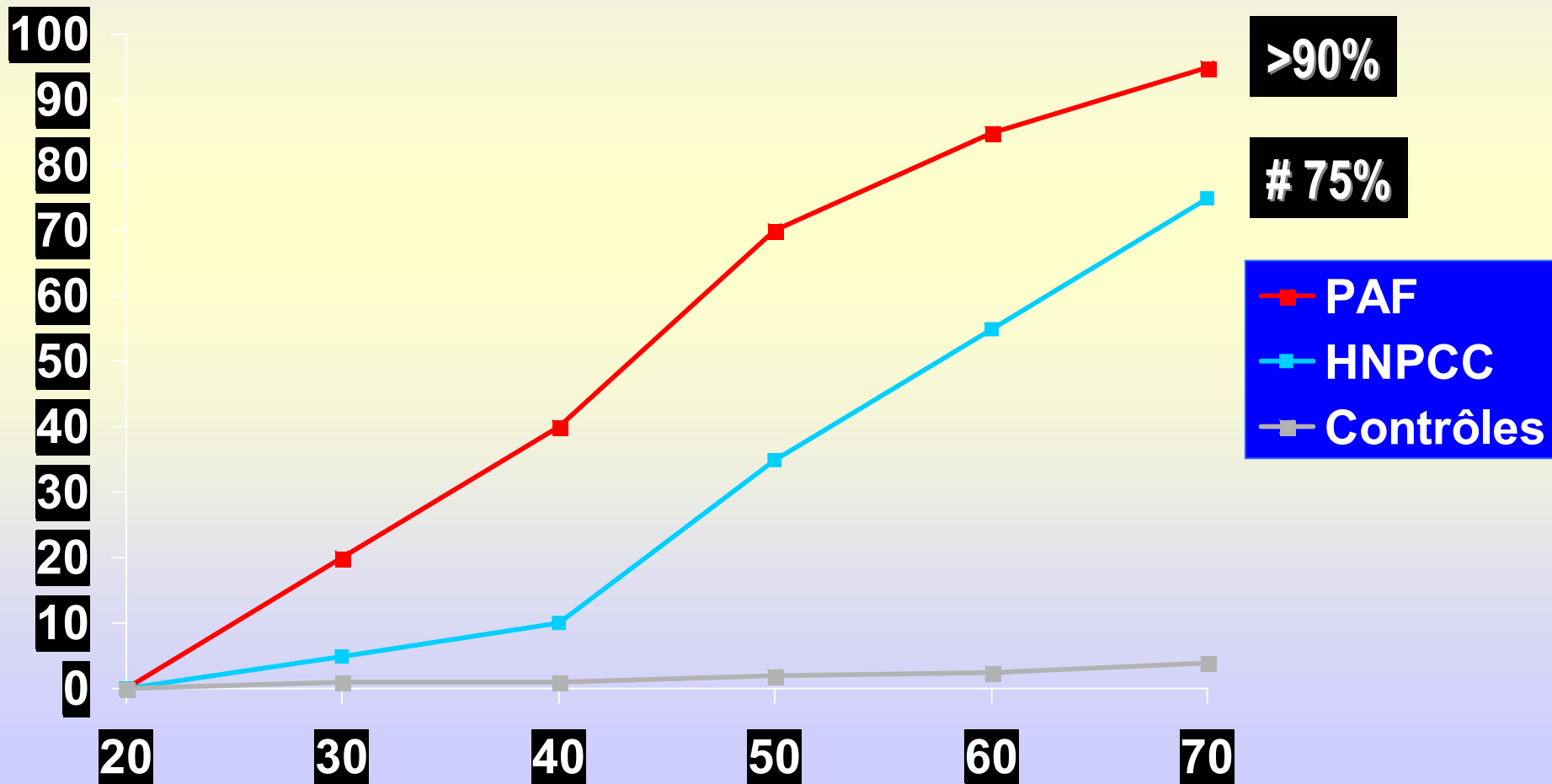
pas de chirurgie prophylactique

coloscopie complète ts. les 2 ans > 20 ans
+ chromocoloscopie (indigo carmin)

examen gynécologique annuel > 30 ans
+ échographie (pelvienne ou endovaginale)
+ hystéroscopie souple (avec biopsies) ou
hystérosonographie

**traitement identique aux formes
sporadiques**

Incidence cumulée (%) du CCR en fonction de l'âge chez des sujets avec prédisposition familiale.



Risques de CCR

- **Très haut risque :**
 - PAF et HNPCC
 - MICI
- **Haut risque. Antécédant :**
 - familial de CCR (1er - 3ème degré), cancer ovaire, endomètre, prostate (1er degré), sein (1er degré?).
 - personnel d'adénome (>1 cm, vilieux ou dysplasique, multiples), cancer ovaire, endomètre.
- **Risque moyen. RR=1**
 - la population de plus de 50 ans, asymptomatique, sans antécédant personnel ou familial au 1er degré de CCR.

Génétique des CCR (1)

Les mutations génétiques dans les CCR sont :

constantes, nombreuses

- > 3 successives sont nécessaires pour entraîner un cancer
- gènes suppresseurs de tumeur, protooncogènes, gènes réparateurs d'ADN (APC, MMR, RAS, p53, DCC etc...)

somatiques. Elles caractérisent ces tumeurs.

Certaines mutations sont :

germinales

isolées (1 gène), rares

et exposent à un très haut risque de CCR héréditaire autosomique dominant.

Génétique des CCR (2)

Mutations génétiques **germinales** connues

- Polypose Adénomateuse Familiale : **PAF**
- Hereditary Non Polyposis Colon Cancer : **HNPCC**

Implications cliniques

Histoire Familiale de CCR ou c. apparentés

Aspects génétiques des CCR

La mutation germinale du gène APC
(chromosome 5)

détermine

la Polypose Adénomateuse Familiale

Phénotype de la PAF.

Polypes adénomateux du côlon et du rectum (>100)

Apparition 2ème décade de la vie

Dégénérescence constante (âge moyen 39 ans).

Polypes gastriques bénins

Polypes duodénaux/périampullaires à risque ++

T. desmoïdes, osseuses, cutanées, (S. de Gardner)

Rétinite pigmentaire

75% contexte familial, 25% néomutation.

Aspects génétiques des CCR

La mutation d'un gène MMR détermine

l' Hereditary Non Polyposis

Colon Cancer

HNPCC

(ex Syndrome de LYNCH)

Mutation des gènes MMR : HNPCC

Gènes MMR : hMLH1 (chr2), hMSH2 (chr3), hPMS1 (chr.2) , hPMS2 (chr.7), hMSH6...

2 formes :

- cancer family syndrome (CFS) = CCR, endomètre, voies urinaires, estomac etc.
- HNPCC site spécifique = CCR

Phénotype du syndrome HNPCC

CCR précoce (âge moyen 44 ans).

Pas de polypose.

CCR :

synchrones	20%
métachrones	40%
localis. droite	70%
agrégation familiale	<i>cf</i> critères d'Amsterdam
autres cancers	<i>cf</i> CFS

Phénotype tumoral RER + (>90%).

meilleur pronostic (stade identique) que CCR RER -

Aspects génétiques des CCR

Conséquences en pratique

**La connaissance des formes héréditaires de CCR
doit conduire à :**

**proposer une prévention/un dépistage familial
adaptés.**

Ce but peut être atteint si on sait :

**Reconnaître les formes de cancers génétiques et
Identifier les sujets prédisposés.**

Ces objectifs sont ceux de la

Consultation oncogénétique

En pratique, il faut :

Caractériser le phénotype PAF ou HNPCC.

Etablir un arbre généalogique aussi complet que possible.

Rechercher la mutation chez un sujet atteint puis dans la famille le cas échéant pour...

Dépister les sujets exposés (sujets porteurs de la mutation si présente; toute la famille si absente).

Reconnaître et identifier

HNPCC

Critères d'Amsterdam :

- 3 CCR (1 parent au 1er degré des 2 autres)
- 2 générations successives
- 1 CCR avant 45 ans
- Pas de polypose.

Phénotype RER+ de la tumeur (PCR ou IHC).

Rechercher la mutation chez un sujet atteint (+ 70%) puis dans la famille (+50%).

PAF

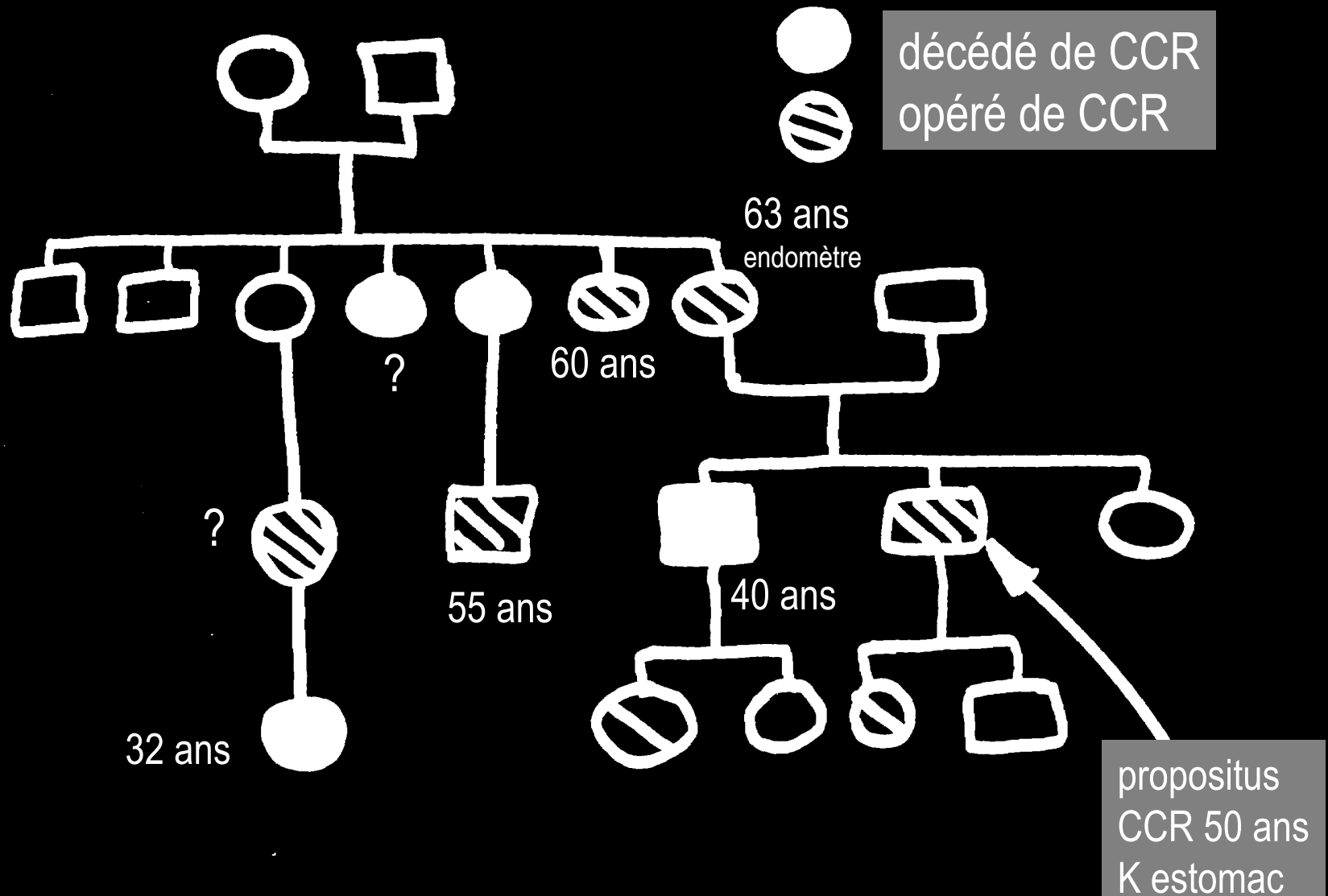
CCR et/ou polypose colique :

- familial # 75%
- néomutation # 25%

Phénotype : polypose, autres polypes et T. desmoïdes, osseuses, cutanées (Gardner)..

Rechercher la mutation chez un sujet atteint (+ 70%) puis dans la famille (+50%).

Arbre généalogique



Dépistage et Prévention

HNPCC

Colos /1 à 2 ans > 25 ans.

Colectomie totale si cancer

Echo pelvienne + frottis
aspiratif/ 1an > 30 ans.

(Hystérectomie totale +
ovariectomie prophyl. à
discuter. USA).

Mammographie > 40 ans.

Prévention : aucune...

PAF

Colo courte /1an > 10 ans.

Colectomie avant 20 ans si
polypes détectés.

Surveillance extra-colique
(FOGD).

Si mutation absente :

- colo courte 18, 25, 35 ans
- puis dépistage standard

Prévention : Sulindac (côlon)

Aspects génétiques des cancers colo-rectaux.

**Histoire Familiale de CCR ou cancers
apparentés**

sans polypose

sans critères d'Amsterdam :

sujets à haut risque de CCR

sporadiques ou génétiques ?

Risques de CCR

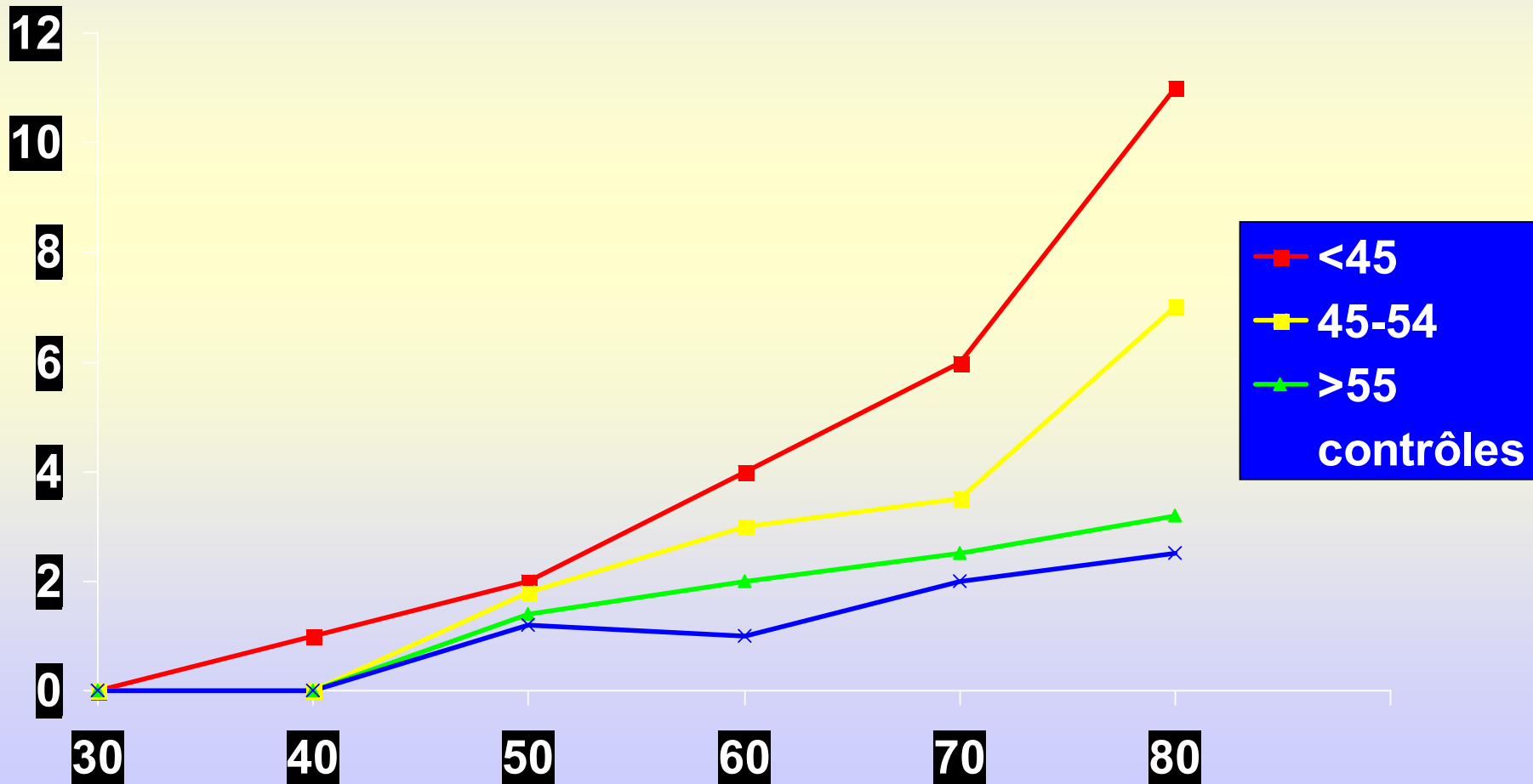
- **Très haut risque :**
 - PAF et HNPCC
 - MICI
- **Haut risque : antécédant :**
 - familial de CCR (1er - 3ème degré), cancer ovaire, endomètre, prostate (1er degré), sein (1er degré).
 - personnel d'adénome (>1 cm, villosités ou dysplasiques, multiples), cancer ovaire, endomètre.
- **Risque moyen. RR=1**
 - la population de plus de 50 ans, asymptomatique, sans antécédant personnel ou familial au 1er degré de CCR.

Histoire familiale de CCR ou cancers apparentés

Le RR de survenue d'un CCR dans ces groupes est en moyenne de 2 vs la population à risque standard.

Il est en réalité variable en fonction du contexte néoplasique et de l'âge de survenue du CCR dans la famille...

Incidence du CCR dans la famille de patients avec CCR en fonction de l'âge de survenue de ce CCR (%).



Histoire familiale de CCR ou cancers apparentés

Il existe très probablement un *continuum* entre le risque standard (RR=1) de la population générale et le très haut risque type HNPCC.

La prévalence d'une mutation de type MMR est de l'ordre de 10% dans ces formes...

Critères de Bethesda (mut. MMR)

Critères d'Amsterdam = HNPCC complet.

Patients avec 2 cancers HNPCC apparentés (côlon, endomètre, ovaire, urothelium = *CFS*).

Patients avec 1 CRC et 1 parent 1er degré avec 1 cancer HNPCC apparenté ; 1 des cancers survenu avant 45 ans ou adénôme avant 40 ans.

Patients avec CCR ou cancer endomètre avant 45 ans, surtout si CCR colique droit.

Patients avec adénômes coliques avant 40 ans.

Conclusion

Les CCR génétiques sont **rare**s (#6% des CCR).

Leur reconnaissance indispensable pour une **prise en charge spécifique** :

- des patients eux même (stratégie thérapeutique)
- de leur famille (dépistage et traitement précoce ou prophylactique) dans le but d'améliorer le **pronostic** (ce qui est actuellement démontré).

Arbre généalogique et phénotype clinique sont essentiels pour cette reconnaissance.

Découverte de la mutation permet de **limiter le dépistage aux seuls sujets porteurs**.