
Comment la découverte d'une prédisposition familiale modifie la prise en charge des malades atteints par un cancer colorectal

P LAURENT-PUIG^{1,2}, S KIRZIN²

¹Hôpital Européen Georges Pompidou 20 rue Leblanc, 75015 Paris

²Laboratoire de Toxicologie Moléculaire U490 Inserm 45 rue des Saints-Pères, 75006 Paris

Correspondance :

Pierre Laurent-Puig Laboratoire de Toxicologie Moléculaire U490
Inserm 45 rue des Saints-Pères, 75006 Paris
Tel 33142862081 Fax 33142862072
pierre.laurent-puig@biomedicale.univ-paris5.fr

Résumé

Les progrès récents de la génétique moléculaire ont permis d'identifier plusieurs gènes responsables d'agrégation familiale de cancers colorectaux. Parmi ceux-ci les altérations génétiques délétères d'hMSH2 et d'hMLH1 sont responsables du syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) et les altérations génétiques délétères d'APC sont responsables de la polypose adénomateuse familiale (PAF). Ces deux syndromes sont responsables de 3 à 5 % des cancers colorectaux diagnostiqués chaque année en France. Si la reconnaissance des cancers colorectaux survenant dans le cadre d'une PAF est la plupart du temps facile, la reconnaissance des cancers se développant dans le cadre des syndromes HNPCC est plus difficile. La caractérisation du phénotype tumoral d'instabilité microsatellitaire est d'une aide précieuse afin de porter le diagnostic de syndrome HNPCC en dehors des formes familiales caractéristiques. La prise en charge de ces malades est modifiée par le risque élevé de second cancer associé et de cancer de l'endomètre pour les femmes. Par ailleurs ces cancers ont un pronostic et une chimio-sensibilité modifiée par rapport aux cancers coliques se développant dans un cadre sporadique.

Mots clés : Cancer colorectal / agrégation familiale / HNPCC / APC

Abstract

Clinical management of colorectal cancer patients is modified by the discovery of a family predisposition.

Recent advances in molecular genetics made it possible to identify several genes responsible for familial aggregation of colorectal cancers. Among those, genetic alterations of hMSH2 and hMLH1 genes are responsible for HNPCC syndrome (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) and genetic alterations of APC gene for Familial Adenomatous Polyposis (FAP). These two syndromes are responsible for 3 to 5 % of diagnosed colorectal cancers each year in France. If the recognition of colorectal cancers occurring within FAP is most of the time easy, the recognition of cancers developing in HNPCC syndromes is more difficult. The characterization of microsatellite instability tumour phenotype is of an invaluable help for the diagnosis of HNPCC syndrome, apart from the characteristic family forms. The clinical management of these patients is modified by the high risk of a second colorectal cancer associated and endometrial cancer for women. In addition, these cancers have a better prognosis and are more sensitive to chemotherapy compared to sporadic colorectal cancers.

Key words : Colorectal cancer / Familial aggregation / HNPCC, / APC,

Introduction

Il existe au moins trois familles de gènes responsables d'une prédisposition héréditaire majeure au cancer colorectal. Ces prédispositions sont susceptibles de modifier la prise en charge du malade et de sa famille.

Deux gènes ont été identifiés comment pouvant à l'occasion d'une altération constitutionnelle être à l'origine d'une polypose adénomateuse familiale : le gène APC et le gène MYH. Dans le premier cas le plus fréquent il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante dans le second cas, il s'agit d'une maladie à transmission récessive^{1,2}. Le gène APC code pour une protéine appartenant à la voie de signalisation Wnt acronyme pour Wiggles et Int. L'inactivation du gène APC par une mutation conduit à l'activation permanente de cette voie et favorise ainsi la prolifération cellulaire incontrôlée qui caractérise le cancer³. Le gène MYH code pour une protéine appartenant

au système de réparation des bases de l'ADN, il s'agit d'une adénine glycosylase, qui avec les protéines codées par les gènes OGG1 et MTH1, permet la réparation des lésions de l'ADN induites par les espèces réactives de l'oxygène présentes dans la cellule, plus particulièrement dans des conditions de stress. L'altération constitutionnelle d'une troisième famille de gènes est responsable du syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer)⁴. Il s'agit des gènes hMSH2, hMLH1 et hMSH6 appartenant au système de réparation des mésappariements de l'ADN. L'ensemble de ces prédispositions conduit à un risque élevé de cancer colorectal proche de 1 pour les mutations du gène APC vers l'âge de 40 ans si aucune mesure prophylactique n'est prise et de l'ordre de 80% à 80 ans le cadre d'une prédisposition de type HNPCC.

Diagnostic

La reconnaissance clinique des formes classiques de polyposose est assez simple, elle repose sur la réalisation d'une coloscopie permettant de trouver de très nombreux adénomes au niveau côlon. Concernant les formes atténuées de polyposose rectocolique, le diagnostic clinique est beaucoup plus difficile et l'apport de la biologie moléculaire devient essentiel à la réalisation d'un diagnostic clinique. Une recherche de mutation dans les 4 premiers exons du gène APC est une aide au diagnostic. Plus récemment lors d'une transmission récessive du phénotype de polyposose au sein des familles, une recherche de mutation bi-allélique du gène MYH peut être effectuée et permet dans ce cas un diagnostic génétique.

Concernant le syndrome HNPCC la reconnaissance clinique est encore plus difficile, elle repose essentiellement sur la présence d'une agrégation familiale de cancers colorectaux associés ou non à des cancers du spectre des tumeurs HNPCC (endomètre, ovaires, voies urinaires excrétrices, estomac et voies biliaires). Les critères familiaux de reconnaissance sont à la fois des critères de nombre : plus de 3 cancers, des critères de lien de parenté : un des sujets atteints doit être parent au premier degré des deux autres, un critère d'âge : un des cancers doit être survenu avant l'âge de 50 ans. En l'absence de ces critères familiaux ce diagnostic ne doit cependant pas être méconnu. En effet cela conduit à une prise en charge inadaptée faisant courir un risque majeur de second cancer chez le proposant et expose les apparentés à un risque de cancer colorectal important.

En l'absence de ces critères familiaux, certains aspects histologiques du cancer colorectal associant une faible différenciation, la présence d'un infiltrat inflammatoire important et l'aspect colloïde muqueux peuvent être évocateurs de ce diagnostic. Mais le critère essentiel de reconnaissance en dehors de l'existence de critères familiaux est l'existence d'une instabilité microsatellitaire mise en évidence à partir de l'ADN extrait des cellules tumorales coliques. Cette instabilité microsatellitaire traduit l'existence d'un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN induit par l'inactivation d'un ou plusieurs gènes impliqués dans ce système de réparation.

La recherche systématique de mutations germinales des gènes appartenant à ce complexe de la réparation des mésappariements de l'ADN pour chacun des 37000 nouveaux cas de cancer en France est techniquement impossible. Des critères de sélection des malades devant bénéficier de ce dépistage sont donc nécessaires. Une étude finlandaise a montré que trois critères cliniques simples : (i) malade de moins de 50 ans ou (ii) ayant un antécédent de cancer colorectal ou de l'endomètre chez apparentés au premier degré, ou (iii) un antécédent personnel de cancer appartenant au spectre de type HNPCC, associés à la détermination du phénotype d'instabilité microsatellitaire permettait de détecter 95% des mutations germinales des gènes de la réparation des mésappariements⁵.

La prise en charge de ces malades est modifiée par rapport aux recommandations habituelles des malades atteints de cancers colorectaux dans un cadre sporadique. Compte tenu du risque élevé de second cancer de l'ordre de 30 à 40% le dépistage secondaire par coloscopie doit

être plus strict que chez un malade ayant développé son cancer en dehors de toute prédisposition de type HNPCC. Un dépistage par coloscopie, tous les deux ans est alors recommandé. Concernant les femmes, il convient de dépister les cancers de l'endomètre par un examen gynécologique tous les ans à partir de l'âge de 30 ans car le risque cumulé au cours de l'existence de développer ce type de cancer est proche de 40%.

L'ensemble de ces éléments souligne l'intérêt d'effectuer un diagnostic génétique direct chez ces malades et ensuite de le proposer chez les apparentés au premier degré de ces malades afin de mettre en place un programme de dépistage chez les porteurs de la mutation délétère. En effet, ce programme a montré son efficacité en termes de survie en diminuant significativement la mortalité par cancer du côlon dans ces familles^{6,7}. Concernant les cancers de l'endomètre, la preuve de l'efficacité du dépistage n'est pas aussi évidente, mais il semble que l'information des femmes à risque est très importante pour un diagnostic précoce⁸. Ce diagnostic génétique de prédisposition doit permettre de diminuer la mortalité par cancer colorectal de 1 à 3 % en France si tous les cas incidents de cancers colorectaux survenant dans le cadre d'un syndrome HNPCC était diagnostiqué et que tous les apparentés à risque se soumettaient à un dépistage adapté.

Traitement

L'autre modification importante potentiellement induite par l'identification d'un syndrome HNPCC dans la prise en charge des cancers colorectaux concerne la prescription d'une chimiothérapie adjuvante.

L'efficacité du traitement adjuvant à base de 5 fluorouracile et d'acide folique des cancers coliques a été démontrée pour les tumeurs de stade III. La plupart de ces malades ont des tumeurs coliques dont le phénotype est stable. Trois publications⁹⁻¹¹ ont cherché à mettre en évidence le rôle du phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI+) dans la réponse au traitement. Deux^{9,11} des trois séries ont mis en évidence une inefficacité de ce traitement adjuvant chez les malades ayant une tumeur MSI+, laissant supposer que dans cette indication le traitement adjuvant standard doit être discuté. Une des voies possibles est le renforcement de ce traitement par un autre médicament, le CP-11. En effet des premiers travaux laissent penser que cette chimiothérapie pourrait être particulièrement efficace pour ce type de cancers MSI+¹².

Ainsi l'identification des formes héréditaires des cancers colorectaux est nécessaire à la prise en charge adaptée des malades et de leur famille. L'absence de reconnaissance de telles formes met en jeu le devenir non seulement des malades mais aussi de leurs apparentés. C'est pourquoi alors que des moyens de prévention sont possibles et efficaces il faut insister sur l'importance du rôle des différents intervenants (médecin traitant, gastroentérologue chirurgien et oncologue) dans le diagnostic de telles prédispositions.

Références

1. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30:227-32.
2. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; 348:791-9.
3. Fearnhead NS, Wilding JL, Bødmer WF. Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. *Br Med Bull* 2002; 64:27-43.
4. Peltomäki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:1174-9.
5. Salovaara R, Loukola A, Kristo P, et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2193-200.
6. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118:829-34.
7. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108:1405-11.
8. Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, Hollema H, van der Zee AG. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 91:74-80.
9. Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, et al. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 126:394-401.
10. Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumour site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. *Lancet* 2000; 355:1745-50.
11. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:247-57.
12. Fallik D, Borrini F, Boige V, et al. Microsatellite instability is a predictive factor of the tumor response to irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res* 2003; 63:5738-44.

Discussion

Intervention de H. JOHANET

La recherche en biologie moléculaire de l'anomalie MSI doit-elle être faite sur les cellules tumorales ou peut-elle être faite (rétrospectivement) sur n'importe quelle cellule de l'organisme ?

Réponse de PL PUIG

Le phénotype MSI positif n'est présent que dans les cellules tumorales. La détermination ne peut donc se faire que sur l'ADN extrait des cellules tumorales

Intervention de B. NORDLINGER

Dans la pratique, comment organiser la consultation génétique nécessaire dans l'évaluation des formes héréditaires de cancer colorectal ?

Réponse de PL PUIG

La consultation d'oncogénétique doit se faire dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire nécessaire à une prise en charge appropriée du malade. En particulier l'aspect psychologique de ces diagnostics de prédisposition doit être évalué. Elle est en particulier légale pour un test de prédisposition d'un sujet asymptomatique.