

Le syndrome de Lynch : pathologiste et praticien peuvent ensemble réduire le risque de cancer

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 1502-6

M. Genevay
P. R. Benusiglio
P. Hutter
P. O. Chappuis

Lynch Syndrome: when pathologist and clinician have the opportunity to reduce the risk of developing cancer

Lynch syndrome is an autosomal dominant disease associated with an important risk of cancer, mainly endometrial and colorectal-cancer. This risk can be efficiently lessen by an appropriate screening as far as the mutations carriers are identified. As current clinico-pathological recommendations lack sensitivity, a systematic pre-screening of every patient with a colorectal or endometrial cancer can be proposed. Oncogenetic units of the HUG in Geneva and ICHV in Valais have set up a population-based study to evaluate the efficacy of such a strategy. Whatever the approach, the pathologist is directly implicated as Lynch syndrome harbors specific histological aspects that can help to its identification, but also as pre-screening tests are directly realized on tumor-tissue.

Le syndrome de Lynch est une maladie autosomique dominante associée à un fort risque de développer un cancer colorectal ou de l'endomètre. Ce risque peut être réduit par un dépistage ciblé des patients porteurs. Comme les critères anatomo-cliniques actuels manquent de sensibilité, un dépistage systématique de tous les patients présentant un cancer colorectal ou de l'endomètre peut être proposé. Les unités d'oncogénétique des HUG à Genève et de l'ICHV en Valais ont lancé l'étude SYSSYL, étude populationnelle visant à tester l'efficacité d'une telle stratégie. Le pathologiste est au cœur de cette prise en charge puisque les cancers associés au syndrome de Lynch peuvent présenter des aspects morphologiques spécifiques mais également parce que les tests de préscreening se font directement sur du tissu tumoral.

INTRODUCTION

En Suisse, le cancer colorectal est le troisième cancer par ordre d'incidence. Il concerne 4000 nouveaux patients par an. Si 75% de ces cancers sont sporadiques, plus de 20% s'inscrivent dans un contexte familial et 5% sont secondaires à des prédispositions monogéniques au cancer.¹ Parmi ces maladies génétiques, le syndrome de Lynch, ou cancer colorectal héréditaire sans polypose (Syndrome HNPCC), est de loin le plus fréquent (2-4%). La prévalence de ce syndrome est de 1/800-1/1000 dans la population générale.^{2,3} Les personnes génétiquement prédisposées doivent être identifiées pour pouvoir bénéficier d'une prise en charge optimale. Ceci implique une collaboration étroite entre le pathologiste et le clinicien, le pathologiste étant impliqué tant au moment du diagnostic histologique que lors du préscreening sur le matériel tumoral.

SYNDROME DE LYNCH

Définition et épidémiologie

Le syndrome de Lynch, maladie autosomique dominante, résulte de mutations constitutionnelles portant sur un des gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN (*DNA mismatch repair* – MMR).⁴ Les patients portant ces mutations sont à très haut risque de développer un cancer colorectal ou de l'endomètre et, dans une moindre mesure, d'autres tumeurs malignes épithéliales (tableau 1).⁵ Les quatre principaux gènes impliqués sont les gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*. Ils empêchent la propagation d'irrégularités de la séquence nucléotidique qui peut survenir durant la réplication de l'ADN,⁶ et assurent ainsi le maintien de l'intégrité du génome. Les mutations des gènes *MLH1* et *MSH2* regroupent, à elles seules, 90% des prédispositions génétiques identifiées à ce jour.¹

Certains cancers sporadiques résultent d'un dysfonctionnement de l'un de ces gènes, en particulier de *MLH1*, secondaire à une hyperméthylation de son promoteur. Ce second mécanisme doit être identifié puisque ces cancers colorectaux présenteront également des tests de préscreening anormaux. Ils se caractérisent



Tableau 1. Risques cumulatifs de développer un cancer dans le cadre du syndrome de Lynch
(Adapté de réf.⁵).

Risques cumulatifs avant 75 ans	Syndrome de Lynch	Population générale
Cancer colorectal	♀ : 24-52% ♂ : 28-75%	♀ : 3,5% ♂ : 4,6%
Cancer de l'endomètre	27-71%	1,5%
Cancer de l'estomac	2-13%	< 1%
Cancer de l'ovaire	3-13%	1,3%
Cancer des voies urinaires	1-12%	< 1%
Cancer de l'intestin grêle	4-7%	< 1%

souvent par un âge avancé au diagnostic, une prédominance féminine et des mutations somatiques du gène *BRAF*.

Critères diagnostiques du syndrome de Lynch

Critères cliniques (tableau 2)

Le diagnostic clinique reposait initialement sur les critères d'Amsterdam, définis en 1990, puis revus en 1999.⁷ Ces critères, hautement spécifiques, pèchent par leur trop faible sensibilité en raison de leur grande rigidité et de la nécessité pour le clinicien de connaître les antécédents familiaux de manière détaillée.⁸

Tableau 2. Critères d'Amsterdam

(Adapté de réf.⁷).

* Parents du premier degré: père/mère, frère/sœur, fils/fille.

Au moins trois cas de cancer du côlon, du rectum, de l'endomètre, de l'intestin grêle ou des voies urinaires excrétrices (bassinets, uretères) et:

- 1) un des patients est apparenté au premier degré* avec les deux autres
- 2) au moins deux générations successives sont atteintes
- 3) au moins un des cas a été diagnostiqué avant l'âge de 50 ans:
 - une polypose adénomateuse familiale a été exclue
 - une confirmation histopathologique des cas est disponible

Critères histologiques

Lorsqu'il est secondaire à un dysfonctionnement des gènes du DNA MMR, qu'il soit constitutionnel ou non, le cancer colorectal peut présenter des aspects morphologiques caractéristiques⁹ qui doivent faire évoquer le diagnostic. En effet, les tumeurs mucineuses ou peu différenciées, en particulier le carcinome médullaire, sont étroitement liées au syndrome de Lynch (figure 1). La réaction stromale, quant à elle, se caractérise par un infiltrat inflammatoire majeur, pouvant prendre un aspect «Crohn-like», mais surtout par l'infiltration de l'épithélium tumoral par des lymphocytes T. En combinant ces différents aspects morphologiques et, en particulier, la composante mucineuse et/ou l'infiltrat inflammatoire intraépithélial, les sensibilité et spécificité de l'histologie atteignent 74 et 83% respectivement.¹⁰

L'identification de ces caractéristiques morphologiques particulières a permis la définition de nouveaux critères diagnostiques pour le syndrome de Lynch.

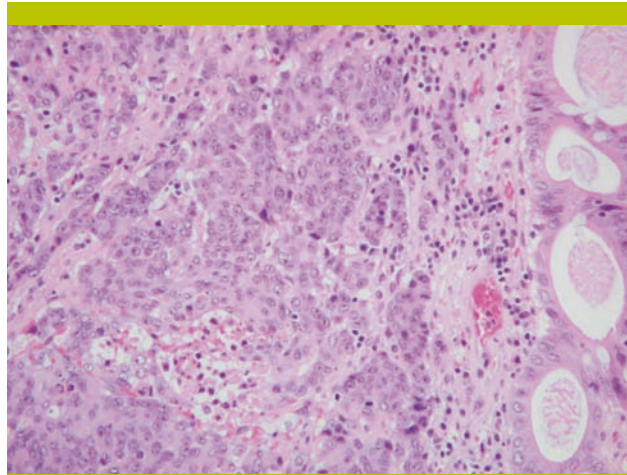


Figure 1. Infiltration de la muqueuse colique par un adénocarcinome de type médullaire

Les cellules tumorales de grandes tailles se disposent en plages solides et s'accompagnent d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire. Il persiste quelques glandes de la muqueuse colique non tumorales entrappées dans la tumeur.

Recommandations de Bethesda (tableau 3)

Les recommandations de Bethesda¹¹ sont plus sensibles (environ 90%), mais aussi moins spécifiques (environ 25%) que les critères d'Amsterdam. Elles regroupent des critères cliniques et histopathologiques pour identifier les patients chez qui proposer un test de préscreening sur le matériel tumoral.

Tableau 3. Recommandations de Bethesda

(Adapté de réf.¹¹).

1. Cancer colorectal diagnostiqué avant l'âge de 50 ans
ou
2. Cancer colorectal synchrone, métachrone ou associé à un autre cancer appartenant au spectre du syndrome de Lynch*
ou
3. Cancer colorectal avec une histologie de type MSI-high,** diagnostiqué avant l'âge de 60 ans
ou
4. Cancer colorectal avec au moins un parent du premier degré*** avec un cancer appartenant au spectre du syndrome de Lynch,* une des tumeurs est diagnostiquée avant l'âge de 50 ans
ou
5. Cancer colorectal avec au moins deux parents du premier/second**** degré avec un cancer appartenant au spectre du syndrome de Lynch*

MSI-high: instabilité des microsatellites élevée.

* Cancers associés au syndrome de Lynch: colorectal, de l'endomètre, de l'intestin grêle, des voies urinaires excrétrices (uretère, bassinets) + de l'estomac, des ovaires, du pancréas, des voies biliaires, du système nerveux central (glioblastome: syndrome de Turcot), et adénomes des glandes sébacées et kératoacanthomes (syndrome de Muir-Torre).

** Type mucineux/ «bague à sceau», infiltration lymphocytaire.

*** Parents du premier degré: père/mère, frère/sœur, fils/fille.

**** Parents du deuxième degré: oncle/tante, grand-père/grand-mère, neveu/niece.

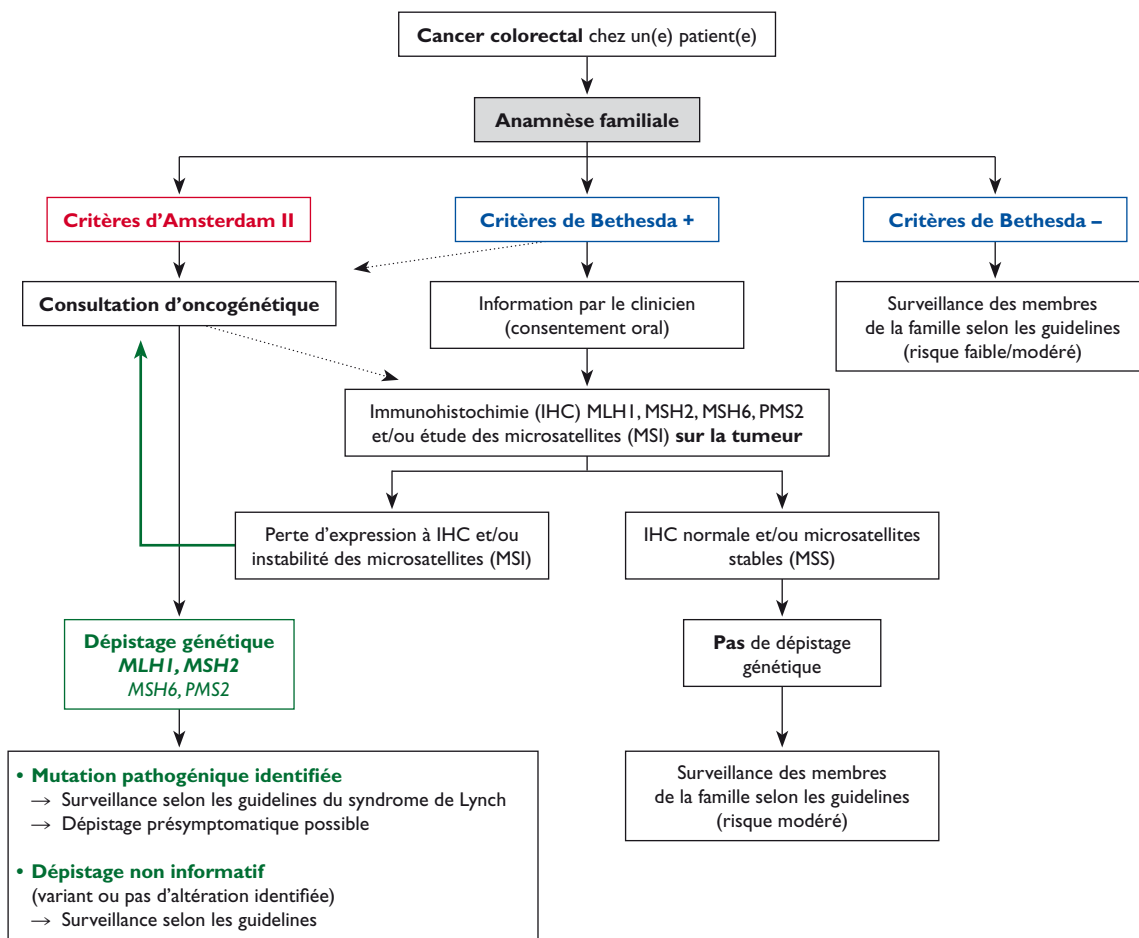


Figure 2. Identification du syndrome de Lynch basée sur les critères d'Amsterdam ou les recommandations de Bethesda
 + : positif(s) ; - : négatif(s).

La **figure 2** résume l'algorithme diagnostique du syndrome de Lynch selon les critères d'Amsterdam et les recommandations de Bethesda.

Préscreening sur le matériel tumoral

La recherche de mutations génétiques constitutionnelles par séquençage est une technique à la fois laborieuse et coûteuse, qui rend les méthodes de dépistage très utiles. Ces deux méthodes permettent de sélectionner les patients chez qui un dépistage génétique des anomalies des gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2* devra être réalisé. Ainsi, pour révéler des anomalies des gènes du DNA MMR, l'immunohistochimie et la recherche d'une instabilité des séquences microsatellites sont deux techniques complémentaires et fiables. Ces analyses doivent s'accompagner au préalable du recueil du consentement des patients.

Immunohistochimie

L'immunohistochimie détecte l'expression de protéines cellulaires par une réaction antigène/anticorps, en l'occurrence l'expression des différents produits de gènes du DNA MMR. Normalement, pour chacune des protéines MMR, on observe un marquage nucléaire tant dans le tissu normal

que dans le tissu tumoral. En cas de dysfonctionnement des deux allèles, quelle qu'en soit son origine, on observera une perte de l'expression de la protéine concernée dans les cellules tumorales (**figure 3**). Initialement jugée moins sensible que la recherche d'une instabilité des séquences microsatellites, l'adjonction à l'étude des protéines *MLH1* et *MSH2*, des protéines *MSH6* et *PMS2*, a permis de corriger ce manque de sensibilité. Cette technique présente l'avantage d'être plus sensible que l'étude MSI en cas d'anomalie du gène *MSH6* et d'orienter vers le gène à séquencer.¹² Réalisable en routine dans tous les laboratoires de pathologie, elle est rapide et peu coûteuse. Sa sensibilité varie entre 92 et 100%.^{9,13}

Recherche d'une instabilité des séquences microsatellites

Les microsatellites (MSI) sont des répétitions en tandem d'un même motif de courtes séquences d'ADN qui sont dispersées dans tout le génome. Leur caractère répétitif est à l'origine d'erreurs de réplication, secondaires au «glissement» de l'ADN polymérase. Ces erreurs, normalement corrigées par les protéines du DNA MMR, s'accumulent chez les patients présentant une dysfonction de ce sys-

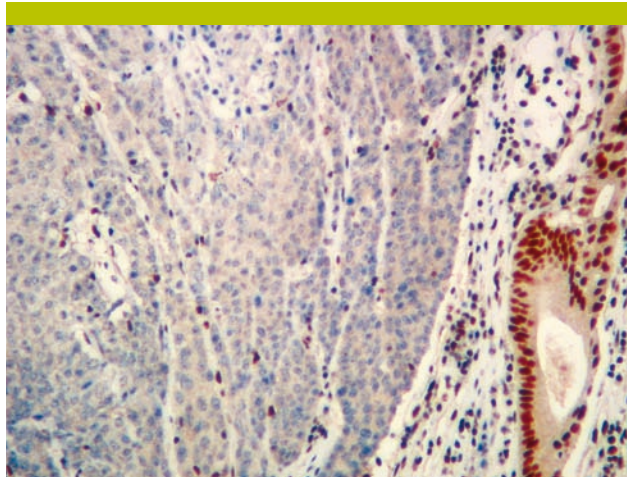


Figure 3. Etude immunohistochimique de la protéine MLH1 dans le carcinome médullaire illustré dans la figure 1

Persistance de l'expression normale (marquage nucléaire) de la protéine dans les glandes muqueuses résiduelles et perte d'expression de la protéine MLH1 dans les cellules tumorales.

tème.¹⁴ Ceci peut se mesurer facilement à partir de l'ADN extrait de cellules tumorales. Il existe une excellente corrélation entre le status MSI d'une tumeur et la présence d'une altération des gènes du DNA MMR. Ce phénotype MSI est observé dans plus de 90% des cancers colorectaux diagnostiqués dans le syndrome de Lynch et dans près de 10% des cancers sporadiques alors secondaires à une hyperméthylation du promoteur de *MLH1*. Dans les tumeurs liées à des mutations de *MSH6*, le taux de détection chute quelque peu.⁹ En effet, dans ce cas, d'autres protéines, en particulier la protéine *MSH3*, pourraient prendre le relais et ainsi assurer le maintien de l'intégrité génomique.

Diagnostic génétique

Une fois effectuée la détermination du status MSI et/ou de la perte d'expression immunohistochimique des protéines du DNA MMR sur le matériel tumoral, un séquençage ciblé des gènes MMR est réalisé à partir de l'ADN génomique. En cas d'identification de mutations constitutionnelles, un dépistage génétique peut être proposé aux autres membres de la famille. Ces analyses ne sont envisageables que dans le cadre d'un conseil génétique selon les directives légales en vigueur.

CAMPAGNES DE DÉPISTAGE DU SYNDROME DE LYNCH

Justification

On estime que dans les populations d'origine caucasienne, environ une personne sur 800 porte une mutation constitutionnelle d'un gène du DNA MMR. Pour ces patients, le risque cumulatif de développer un cancer du spectre du syndrome de Lynch avant 75 ans est très élevé (tableau 3). Des études prospectives ont démontré qu'une surveillance régulière, définie selon des directives internationales (par exemple: coloscopie tous les un à deux ans dès l'âge de 25 ans), permet non seulement une diminu-

tion de l'incidence de tumeurs colorectales, mais également une réduction très significative de la mortalité.^{15,16} Le coût et les contraintes d'une telle surveillance imposent l'identification des porteurs de prédisposition génétique au cancer colorectal¹⁶ ou au cancer de l'endomètre.¹⁷ Lorsque la population cible est correctement identifiée, les coûts sont alors nettement inférieurs à ceux occasionnés par une absence de surveillance.^{7,17,18}

Intérêt d'un préscreening systématique

Le syndrome de Lynch demeure sous-diagnostiqué malgré l'existence d'aide à son identification sous forme de recommandations internationales. Les critères d'Amsterdam, bien que très spécifiques, ne sont pas suffisamment sensibles.⁸ Les recommandations de Bethesda, plus utiles pour les cliniciens dans leur pratique quotidienne, demeurent difficilement généralisables.^{8,19} Pour ces diverses raisons, quelques groupes ont mis en place un dépistage systématique du syndrome de Lynch chez les patients présentant un cancer colorectal basé sur un préscreening des lésions tumorales.^{8,19,20} Dans le cas du Danemark, par exemple, cette démarche s'étend à l'échelon national.²¹

SYNDROME DE LYNCH EN SUISSE

Sur la base d'études épidémiologiques, environ 5500 porteurs de mutations constitutionnelles des gènes du DNA MMR seraient présents dans notre population. Seuls 600 d'entre eux ont été identifiés à ce jour. Ainsi à l'instar d'autres pays,^{8,19,22} l'option d'un dépistage moléculaire et immunohistochimique systématique de tous les cancers colorectaux, afin d'améliorer l'identification des porteurs de mutations du système DNA MMR, peut être considérée.

Etude SYSSYL (Systématique screening du syndrome de Lynch)

Ce projet de recherche est soutenu par OncoSuisse/Ligue Suisse contre le cancer et le fonds Dumont-Moerlen des Hôpitaux universitaires de Genève (HUG). Son but principal est le développement et l'évaluation d'une stratégie de détection systématique des porteurs de mutations hétérozygotes dans le système DNA MMR. L'étude est basée sur un préscreening prospectif (recherche MSI et étude immunohistochimique) de tous les cas-incidents de cancer colorectal et de l'endomètre diagnostiqués avant 75 ans chez des patients résidant dans les cantons de Genève et du Valais. Lorsque le résultat du préscreening oriente vers un dysfonctionnement des gènes du DNA MMR, une démarche de conseil génétique est alors proposée. Elle pourra déboucher sur la recherche de mutations constitutionnelles par séquençage des exons et des jonctions introns/exons couplée à la recherche de grands réarrangements génomiques des gènes responsables du syndrome de Lynch. Par ailleurs, cette étude permettra une évaluation des paramètres cliniques et histopathologiques associés à la présence de mutations constitutionnelles des gènes du DNA MMR.

A ce jour, 131 préscreenings ont été effectués et ont permis l'identification de trois patients portant des mutations constitutionnelles responsables d'un syndrome de Lynch. Pour deux d'entre eux, leurs antécédents oncologiques per-



sonnels et familiaux ne correspondaient à aucun des critères cliniques proposés (Amsterdam, Bethesda) pour l'identification de ce syndrome.

Ces résultats sont préliminaires et demandent à être consolidés par la mobilisation de tous les partenaires du système de santé impliqués dans la prise en charge des patients avec un cancer colorectal ou de l'endomètre.

CONCLUSION

Le syndrome de Lynch, l'une des principales formes de prédisposition génétique au cancer, est associé à un très haut risque de développer un cancer colorectal ou de l'endomètre. Identifier ces patients dans le but d'adapter leur prise en charge médicale présente un bénéfice individuel direct pour le patient et sa famille mais également un bénéfice en termes de coût de la santé. Basées sur la possibilité de mettre en évidence certaines caractéristiques immunohistochimiques et génétiques au niveau tumoral, des campagnes de dépistage systématique du syndrome de Lynch sont en cours d'évaluation. C'est dans cette optique que l'étude SYSSYL a été mise sur pied dans les cantons de Genève et du Valais. Ce projet de recherche repose sur la collaboration des différents acteurs du système de santé impliqués dans la prise en charge des patients présentant des cancers du côlon, du rectum ou de l'endomètre. ■

Informations

Pour toute information complémentaire sur l'étude SYSSYL, qui est ouverte jusqu'au 1^{er} mai 2012, l'Unité d'oncogénétique et de prévention des cancers des HUG (tél. secrétariat: 022 372 98 53) et l'Unité de génétique médicale de l'Institut central des Hôpitaux valaisans (tél. secrétariat: 027 603 47 83) sont à disposition.

Implications pratiques

- Face à un patient présentant un cancer du côlon, du rectum ou de l'endomètre, le praticien devrait toujours avoir à l'esprit la possibilité que cette pathologie puisse s'inscrire dans le cadre d'un syndrome de Lynch. Ainsi, il pourra réaliser une anamnèse familiale dirigée et vérifier à quel sous-type morphologique appartient la tumeur
- Les données recueillies seront ensuite confrontées aux recommandations de Bethesda. En cas de doute, on pourra demander un test de préscreening qui sera réalisé sur le tissu tumoral
- Dans le cas d'un patient âgé de moins de 75 ans résidant dans les cantons de Genève et du Valais, une participation à l'étude SYSSYL pourra être proposée

Adresses

Dr Muriel Genevay
Service de pathologie clinique
Dr Pierre Hutter
Laboratoire d'oncologie moléculaire
Dr Pierre O. Chappuis
Service de médecine génétique
Département de médecine génétique et de laboratoire
Drs Patrick R. Benusiglio et Pierre O. Chappuis
Service d'oncologie
Département des spécialités de médecine
HUG, 1211 Genève 14
Muriel.Genevay@hcuge.ch
Pierre.Hutter@unige.ch
Pierre.Chappuis@hcuge.ch
Patrick.Benusiglio@hcuge.ch

Dr Pierre O. Chappuis
Unité de génétique médicale
Institut central des Hôpitaux valaisans
1951 Sion

Bibliographie

- 1 de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:769-80.
- 2 Boland CR. Decoding hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:2815-7.
- 3 de la Chapelle A. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2005;4:233-7.
- 4 Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-32.
- 5 Vasen HF, Moslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;44:353-62.
- 6 Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:335-46.
- 7 ** Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
- 8 * Julie C, Tresallet C, Brouquet A, et al. Identification in daily practice of patients with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): Revised Bethesda guidelines-based approach versus molecular screening. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2825-35.
- 9 Hewish M, Lord CJ, Martin SA, et al. Mismatch repair deficient colorectal cancer in the era of personalized treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:197-208.
- 10 Alexander J, Watanabe T, Wu TT, et al. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability. *Am J Pathol* 2001;158:527-35.
- 11 ** Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-8.
- 12 de la Chapelle A. Microsatellite instability phenotype of tumors: Genotyping or immunohistochemistry? *J Clin Oncol* 2002;20:897-9.
- 13 Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn* 2008;10:293-300.
- 14 Baudhuin LM, Burgart LJ, Leontovich O, et al. Use of microsatellite instability and immunohistochemistry testing for the identification of individuals at risk for Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2005;4:255-65.
- 15 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.
- 16 * Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, et al. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: A systematic review. *JAMA* 2006;296:1507-17.
- 17 Yang KY, Caughey AB, Little SE, et al. A cost-effectiveness analysis of prophylactic surgery versus gynecologic surveillance for women from hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) Families. *Fam Cancer* 2011; epub ahead of print.
- 18 Ramsey SD, Clarke L, Etzioni R, et al. Cost-effectiveness of microsatellite instability screening as a method for detecting hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2001;135:577-88.
- 19 Terdiman JP. It is time to get serious about diagnosing Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer with defective DNA mismatch repair) in the general population. *Gastroenterology* 2005;129:741-4.
- 20 Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, et al. The cost-effectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. *Genet Med* 2010;12:93-104.
- 21 Vasen HF, Moslein G, Alonso A, et al. Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe. *Fam Cancer* 2010; 9:109-15.
- 22 Lynch HT, Lynch PM. Molecular screening for the Lynch syndrome – better than family history? *N Engl J Med* 2005;352:1920-2.

* à lire
** à lire absolument