

# Formes familiales de cancer de l'endomètre: quand y penser et quelles conséquences pour la pratique?

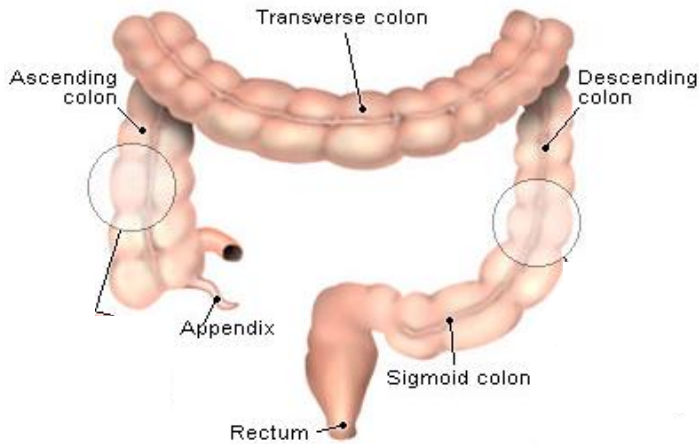
Anne-Sophie Bats, Chérazade Bensaïd, Aziz Achouri,  
Laurent Makke, Claude Nos, Fabrice Lécuru

*Chirurgie Cancérologique Gynécologique et du Sein,  
Hôpital Européen Georges-Pompidou  
Université Paris Descartes*



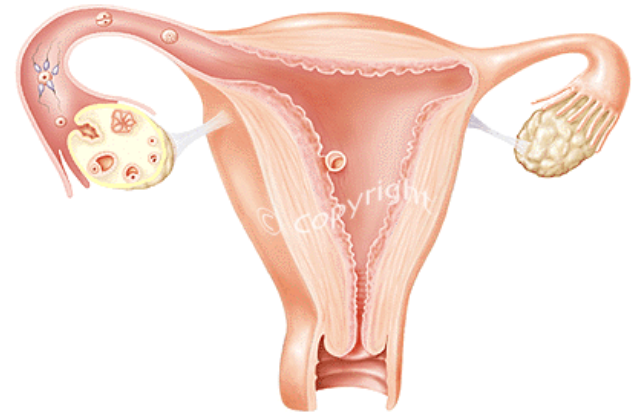
# Les associations tumorales évocatrices

COLON



+

ENDOMETRE



## AUTRES LOCALISATIONS TUMORALES\*

- Cancer de l'ovaire
- Cancer de l'estomac
- Cancer de l'intestin grêle
- Cancer des voies excrétrices urinaires (bassinets et uretère)
- Cancer des voies biliaires
- Tumeurs cutanées (Muir-Torre)
- Tumeurs cérébrales



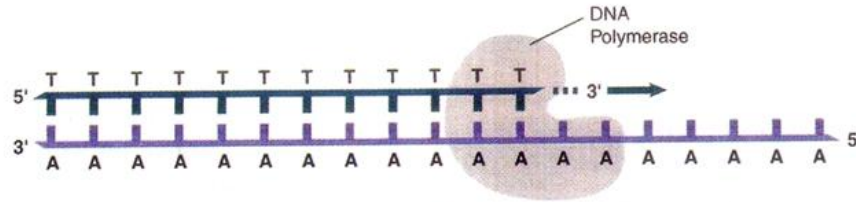
## Critères d'Amsterdam 2

Au moins trois apparentés avec un cancer du spectre restreint :

1. L'un est apparenté au premier degré avec l'un des deux autres.
2. Au moins deux générations atteintes.
3. Au moins un cancer diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
4. Une polypose adénomateuse familiale est exclue.
5. Les tumeurs doivent être vérifiées

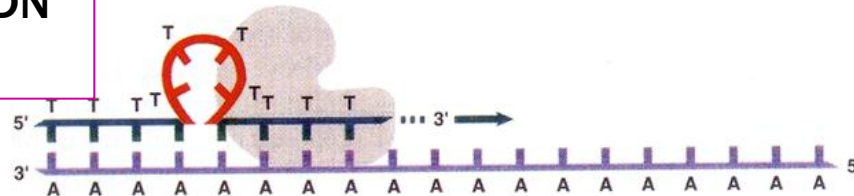
# Génétique moléculaire

## Mutation germinale d'un gène du $\Sigma$ MMR

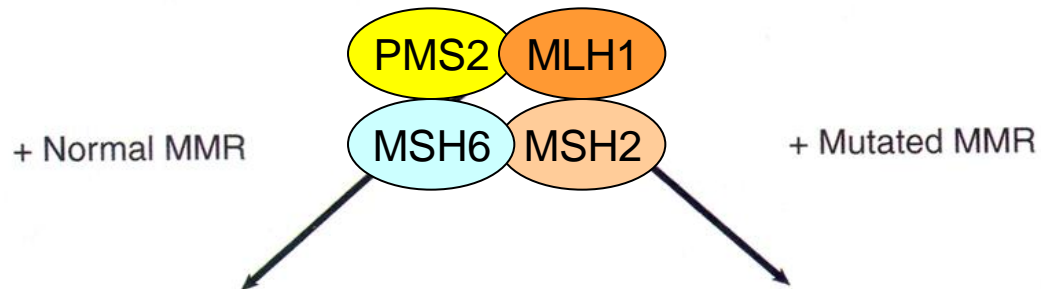


$\Sigma$  MMR: Mismatch Repair complexe multiprotéique impliqué dans la reconnaissance des mésappariements de l'ADN et leur réparation

Addition de résidus dans le bras néo-formé ou résidus du bras copiés non appariés



Anomalies normalement identifiées et corrigées par le  $\Sigma$  MMR



# Génétique moléculaire

1 - Altération de l'allèle fonctionnel restant



2 - Défaut d'expression de la protéine correspondante



3 - Faillite du système MMR

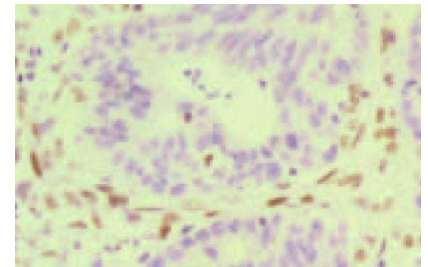


4 - Perte de la fidélité de la réplication de l'ADN



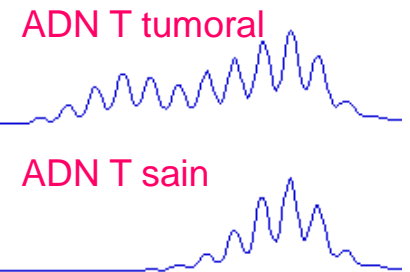
5 - Accumulation tumorigène de mutations somatiques  
(TGF $\beta$ RII; Caspase 5; IGFIIR; BAX ....)

immunohistochimie



Ac anti-MLH1

Biologie moléculaire



ADN T tumoral

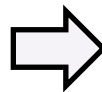
ADN T sain



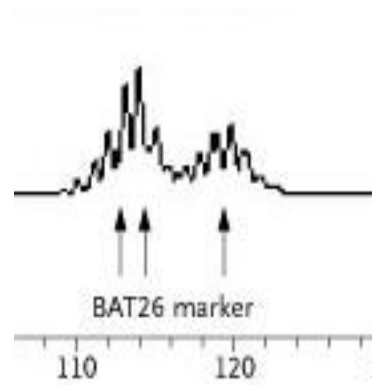
## DEFINITION « MOLECULAIRE »

Mutation germinale d'un des gènes du système MMR

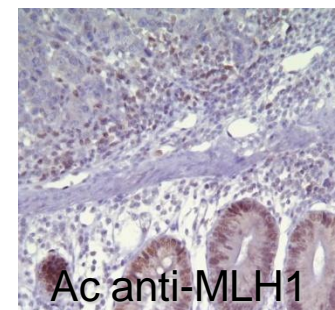
MLH1, MSH2 +++ MSH6, PMS2



## Phénotype tumoral particulier



MSI-H



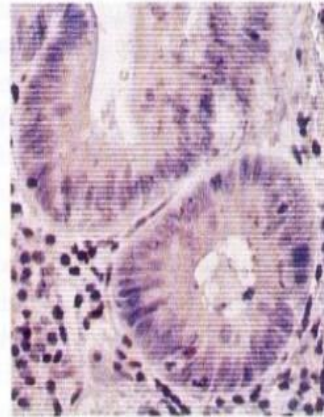
Défaut expression protéique IHC

Constant mais non spécifique

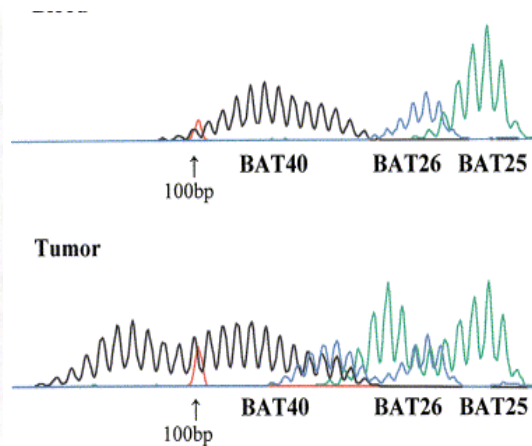


# Le syndrome de Lynch: étude somatique

## Étape clé dans la stratégie diagnostique



Immunohistochimie



Biologie moléculaire

Phénotype MSS

Phénotype « compatible » (MSI)

Diagnostic exclu

Diagnostic possible

Pas d'indication  
de recherche de mutation

Indication  
de recherche de mutation

Prélèvement  
sanguin





## Critères de Bethesda

au moins 1 critère

- CCR < 50 ans
- 2nd CCR synchrone ou métachrone
- 2nd cancer du spectre HNPCC élargi
- Anatomopathologie évocatrice et MSI < 60ans
- CCR avec au moins 1 parent au 1er degré présentant une tumeur du spectre HNPCC < 50 ans
- CCR avec au moins 2 parents au 1er ou 2eme degré présentant une tumeur du spectre HNPCC, indépendamment de l'âge





## Prévention et dépistage de 2<sup>nd</sup> cancer

Si elle n'a pas été réalisée avant, la recherche d'une instabilité des microsatellites au niveau tumoral est recommandée pour identifier un syndrome HNPCC/Lynch chez toutes les patientes

- présentant un cancer de l'endomètre avant 50 ans
- ou quel que soit l'âge chez une patiente dont un apparenté au premier degré a été atteint d'un cancer colorectal ou du « spectre HNPCC » (endomètre, intestin grêle, urothélium, voies biliaires, estomac, ovaire).



# Cancer Risks Associated With Germline Mutations in *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* Genes in Lynch Syndrome

## Risque cumulé à 70 ans

	Total	MLH1	MSH2	MSH6
Cancer endomètre (CE)	33%	54%	21%	16%
Cancer colo-rectal	31%	41%	48%	12%
Cancer de l'ovaire	9%	20%	24%	1%



**Table 3.** Age-Specific Cumulative Risks of Colorectal Cancer, Endometrial Cancer, and Ovarian Cancer According to Gene for Mismatch Repair Mutation Carriers<sup>a</sup>

Age, y	Cumulative Risk, % (95% Confidence Interval)											
	Colorectal Cancer				Endometrial Cancer				Ovarian Cancer			
	Carriers				Carriers				Carriers			
	All	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	All	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	All	<i>MLH1</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>
20	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	2 (1-3)	1 (0-3)	2 (1-5)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0	0	0	0	0 (0-1)	0
40	5 (3-8)	6 (3-11)	8 (4-13)	1 (0-3)	2 (1-4)	1 (0-4)	2 (0-7)	1 (0-2)	1 (0-1)	0 (0-2)	1 (0-3)	0
50	13 (9-19)	14 (8-27)	20 (13-30)	3 (2-6)	8 (4-15)	9 (3-19)	8 (3-21)	3 (1-8)	3 (1-5)	4 (0-11)	4 (1-9)	0 (0-1)
60	24 (17-35)	28 (16-49)	36 (23-54)	6 (4-12)	23 (12-38)	32 (12-55)	18 (8-53)	9 (5-19)	7 (2-21)	15 (1-45)	11 (2-28)	1 (0-3)
70	35 (25-49)	41 (25-70)	48 (30-77)	12 (8-22)	34 (16-58)	54 (20-80)	21 (8-77)	16 (8-32)	8 (2-37)	20 (1-65)	24 (3-52)	1 (0-3)
80	42 (30-60)	49 (29-85)	52 (31-90)	18 (13-30)	35 (17-60)	57 (22-82)	21 (9-82)	17 (8-47)	8 (2-39)	20 (1-66)	38 (3-81)	1 (0-3)

<sup>a</sup>See eTable 3 (available at <http://www.jama.com>) for the number of affected individuals and the number of family members contributing to the likelihood for risk estimation.

### *Age médian*

Cancer de l'endomètre: 49 ans

Cancer de l'ovaire: 44 ans

## Colorectal and Other Cancer Risks for Carriers and Noncarriers From Families With a DNA Mismatch Repair Gene Mutation: A Prospective Cohort Study

*Aung Ko Win, Joanne P. Young, Noralane M. Lindor, Katherine M. Tucker, Dennis J. Ahnen, Graeme P. Young, Daniel D. Buchanan, Mark Clendenning, Graham G. Giles, Ingrid Winship, Finlay A. Macrae, Jack Goldblatt, Melissa C. Southey, Julie Arnold, Stephen N. Thibodeau, Shanaka R. Gunawardena, Bharati Bapat, John A. Baron, Graham Casey, Steven Gallinger, Loïc Le Marchand, Polly A. Newcomb, Robert W. Haile, John L. Hopper, and Mark A. Jenkins*

**Table 2.** Age-, Sex-, and Country-Specific SIRs and Corresponding 95% CIs by Cancer Site for Carriers and Noncarriers of a Mismatch Repair Gene Mutation Compared With the General Population

Cancer	Observed No.	Expected No.	Age at Diagnosis (years)		SIR	95% CI	P
			Median	Range			
<b>Carriers</b>							
Colorectal cancer	16	0.78	49	26-75	20.48	11.71 to 33.27	<.001
Endometrial cancer	6	0.20	53	42-66	30.62	11.24 to 66.64	<.001
Ovary cancer	3	0.16	52	45-56	18.81	3.88 to 54.95	<.001
Renal cancer*	3	0.27	71	70-77	11.22	2.31 to 32.79	<.001
Pancreas cancer	2	0.19	64	63-65	10.68	2.68 to 47.70	.001
Gastric cancer	2	0.20	59	31-88	9.78	1.18 to 35.30	.009
Urinary bladder cancer	2	0.21	62	55-68	9.51†	1.15 to 34.37	.009
Breast cancer‡	7	1.77	56	42-62	3.95	1.59 to 8.13	.001
Prostate cancer	3	1.21	54	50-62	2.49	0.51 to 7.27	.18
<b>Noncarriers</b>							
Colorectal cancer	5	4.88	60	55-73	1.02	0.33 to 2.39	.97
Lung cancer	3	4.68	69	46-75	0.64	0.13 to 1.87	.51
Breast cancer‡	5	6.95	59	52-75	0.72	0.23 to 1.68	.52
Prostate cancer	9	5.53	67	57-82	1.63	0.74 to 3.09	.18

Abbreviation: SIR, standardized incidence ratio.

\*Kidney and renal pelvis.

†Adjusted for family using Jackknife method.

‡For females only.



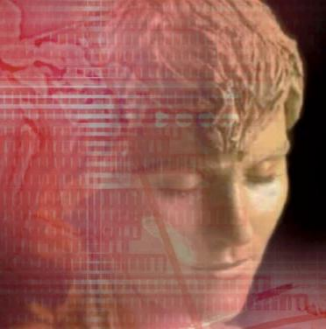
## Caractéristiques cliniques du cancer de l'endomètre

- Cancer « sentinelle »
- Tumeurs non endométrioïdes plus fréquentes
- Stade  $\geq$  II dans plus de 22% des cas
- Tumeurs de l'isthme utérin plus fréquentes
- Deux types de tumeurs endométriales
  - Tumeurs de faible grade et stade, chez les femmes de plus de 50 ans, pouvant être associées à une tumeur ovarienne
  - Tumeurs de grade 3, de type histologique plus agressif et de stade élevé, diagnostiquées chez des femmes plus jeunes, avec des caractéristiques histologiques compatibles avec une instabilité, moins de récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone et des localisations plus fréquentes sur l'isthme



## Caractéristiques cliniques du cancer de l'ovaire

- Age jeune
- ADK endométrioïde, ADK à cellules claires
- Stades I
- Bas grade ou grade intermédiaire
- Bon pronostic



## D'où l'intérêt de dépister...

...mais le bénéfice du dépistage n'a jusqu'à lors pas été prouvé!

Outils de dépistage évalués:

- Échographie pelvienne
- Hystérocopie
- Biopsie d'endomètre



## Dépistage échographique pelvienne



- 292 femmes avec CA surveillées par échographie  
825 années de risque surveillées.  
Aucun cancer dépisté et 2 cancers d'intervalle  
*méthodologie échographique désuète et  
faible risque des femmes incluses*

*Dove-Edwin et al, Cancer 2002*

- 41 femmes avec mutation ou CA surveillées annuellement par  
examen clinique, échographie trans-vaginale et CA 125 (BE si  
saignement anormal ou EE)  
179 échographies, 17 BE ou curetage  
3 hyperplasies complexes avec atypie  
1 cancer d'intervalle

*Rijken et al, Gynecol Oncol 2003*





## Dépistage échographique pelvienne

- 58 patientes avec mutation ou CA  
96 échographies/BE  
246 années d'exposition

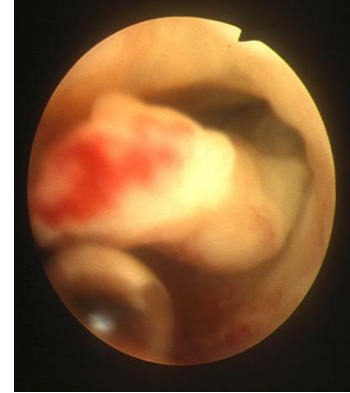
2 cancers diagnostiqués par l'échographie

sensibilité = 100% mais spécificité = 55%.

Il faut souligner que les deux cancers étaient symptomatiques.



## Dépistage hystérocopie



- réalisable en consultation
  - sans anesthésie
  - bien toléré si on utilise un hystéroscope souple et une distension utérine par du sérum physiologique
  - biopsies orientées
- 
- Expérience de l'HEGP  
62 femmes bénéficiant au moins d'un hystérocopie et d'une BE  
3 cancers diagnostiqués.  
Sensibilité de l'hystérocopie = 100%  
Cependant ces 3 patientes étaient symptomatiques



# Dépistage Biopsie d'endomètre

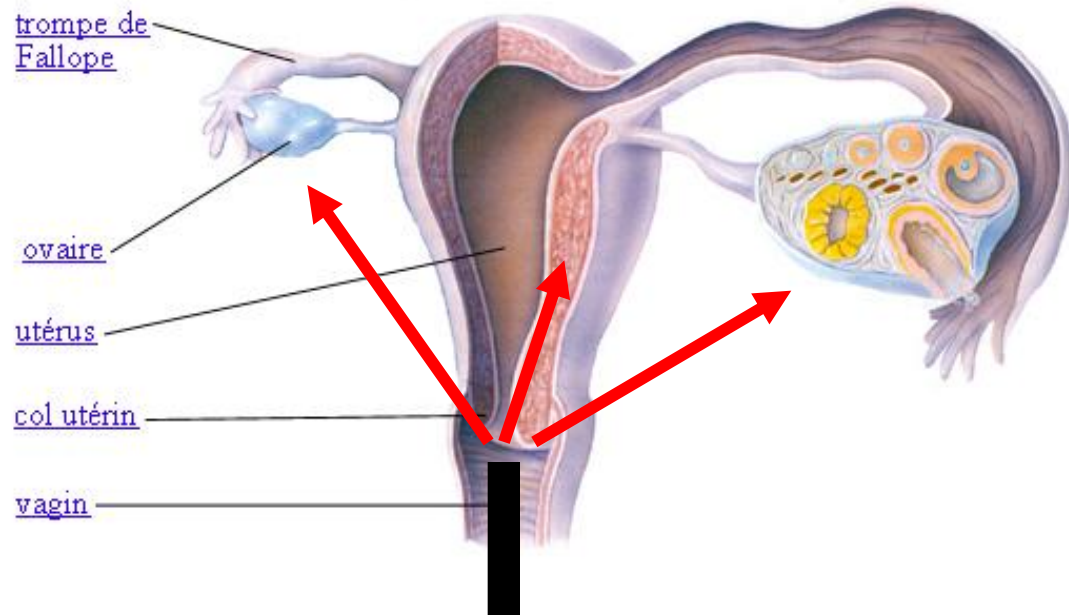
- 175 patientes mutées
- Surveillance par échographie et BE annuelles.
- 503 examens pendant 759 années de surveillance.
- 14 cancers
  - 11 sur des biopsies de l'endomètre de dépistage
  - 2 cancers d'intervalle
  - 1 cancer diagnostiqué sur une pièce d'hystérectomie prophylactique
- 14 hyperplasies
- Cette technique semble donc la plus performante pour dépister les cancers de l'endomètre dans cette population.

# la surveillance gynécologique

## Au minimum:

Echographie endovaginale  
tous les 2 ans  
à partir de 30 ans

± prélèvement endométrial  
(Pipelle de Cornier)



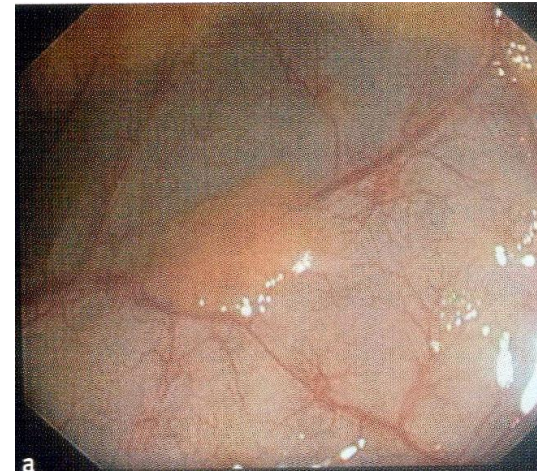
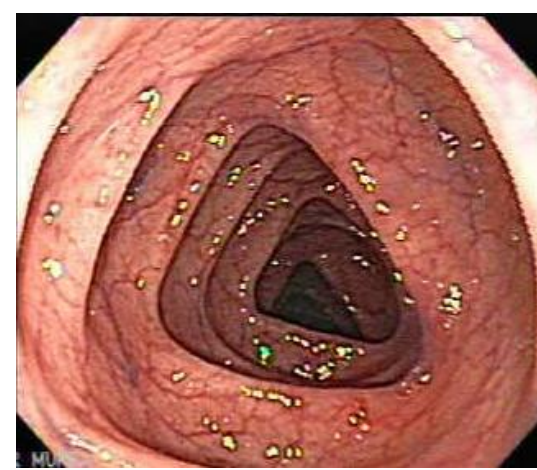
- Consulter sans délai en cas de méno-métrorragie
- En cas de dysplasie avérée → hystérectomie

# la surveillance colorectale

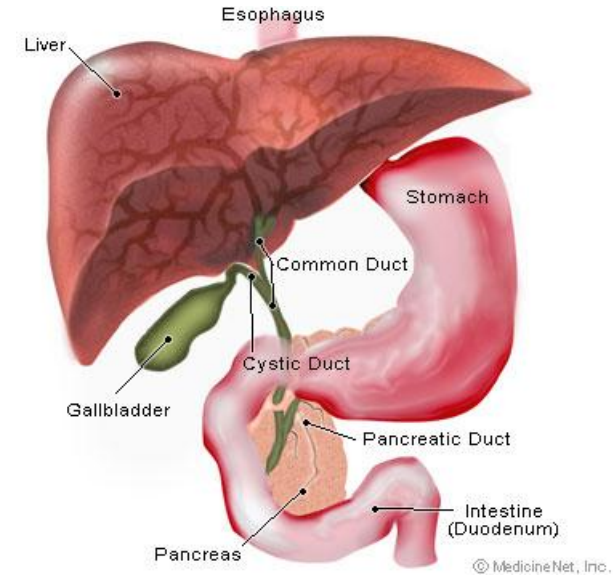
- (vidéo)coloscopie
- avec chromoendoscopie (indigocarmin)  
+/- magnification optique (zoom)
- préparation optimale
- avec polypectomie(s)

- A partir de l'âge de 20 ans
- Tous les 2 ans

Pas d'indication de chirurgie prophylactique



# la surveillance du tractus digestif supérieur

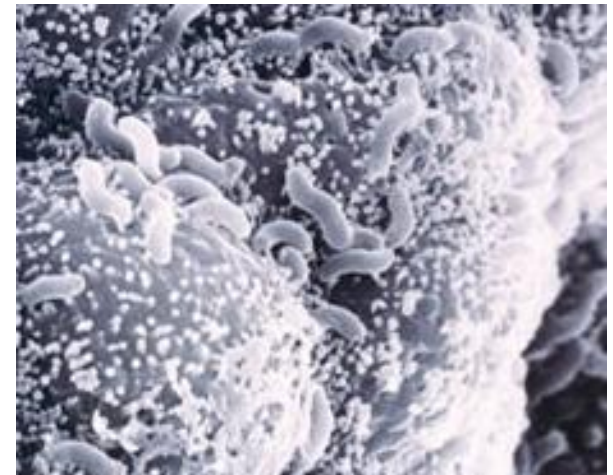


## Surveillance périodique de l'estomac

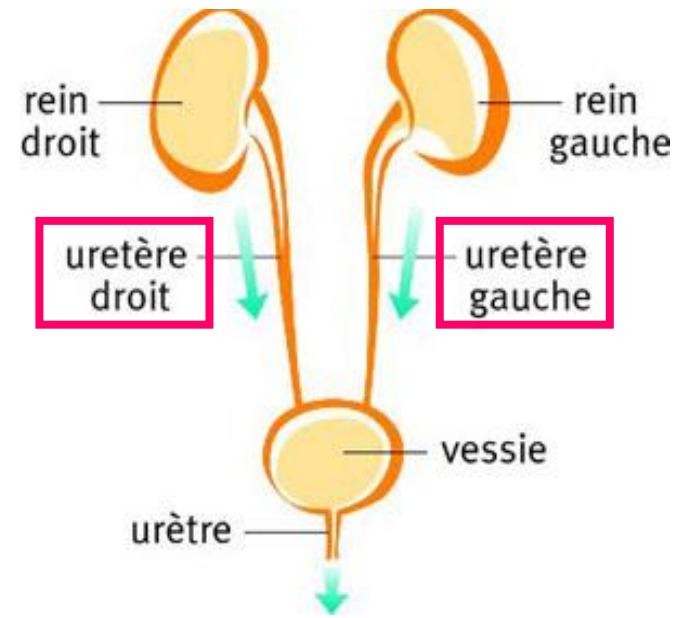
- ☞ En cas d'antécédent de cancer gastrique dans la famille: OUI
- ☞ En l'absence d'antécédent familial: ??

## Fibroskopie oeso-gastroduodénale

- Contemporaine des coloscopies
- Recherche systématique de **Helicobacter Pylori** (ttt en cas d'infection)



# la surveillance des voies excrétrices urinaires



## Surveillance périodique des voies excrétrices urinaires

- ☞ En cas d'antécédent de cancer urothélial dans la famille: OUI
- ☞ En l'absence d'antécédent familial: ??

## Modalités

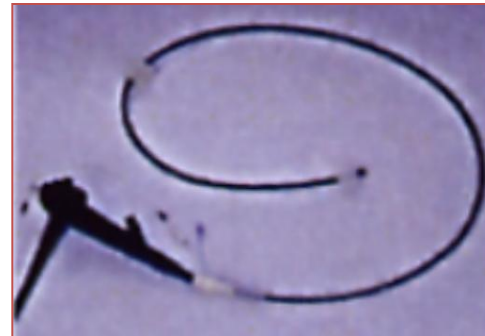
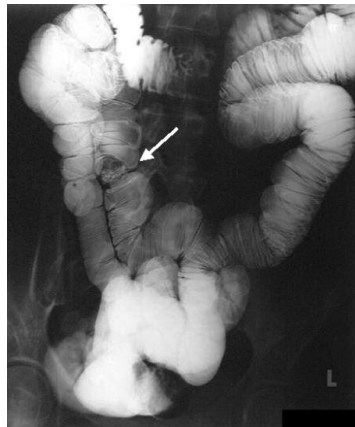
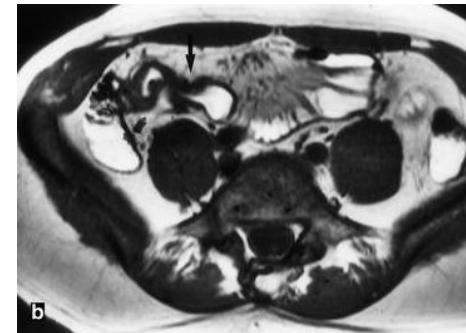
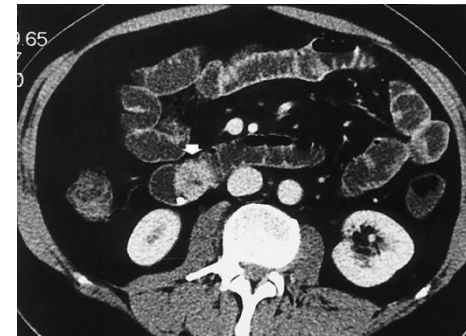
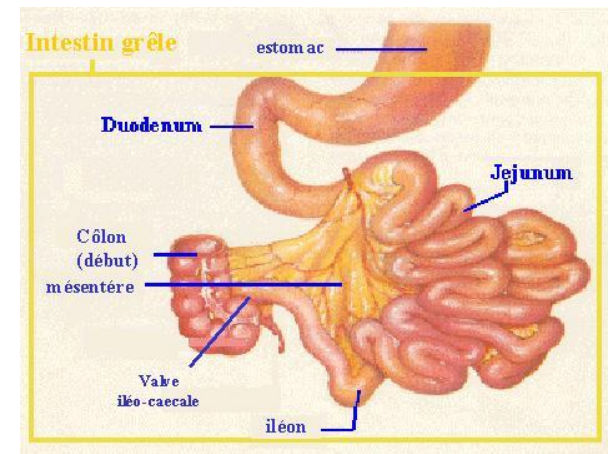
- Echographie rénale
- Analyse d'urine (hématurie microscopique et examen cytopathologique)

Sevrage tabagique

# la surveillance de l'intestin grêle

☞ Pas de recommandation vis-à-vis d'une surveillance systématique

☞ Modalités et périodicité des examens ??



Transit du grêle

Endoscopie capsulaire

Entérocopie double ballonnet

Entéroscanner entéroIRM





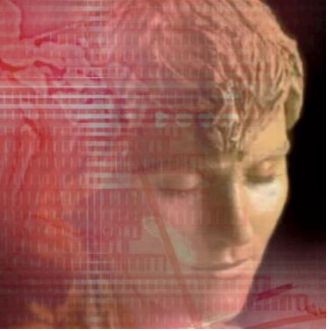
**Centre de suivi multidisciplinaire des  
personnes prédisposées héréditairement au  
cancer colorectal**  
*Réseau AP-HP Ile-de-France GPCOSAT*





# Hystérectomie prophylactique

- Indication:
  - Patiente porteuse d'une mutation ou en cas de risque jugé significatif
  - après accomplissement du projet parental
- Indication validée par une RCP
- Proposition systématique d'une consultation avec une psychologue
- Délai de réflexion
- Bilan pré-opératoire: interrogatoire, échographie pelvienne, biopsie endométriale, hystéroscopie diagnostique (optionnelle) et dosage du CA125 sérique



# Hystérectomie prophylactique

- Hystérectomie avec ovariectomie
- Voie vaginale, coelio-vaginale ou laparotomie
- Exploration systématique du péritoine
- Ne pas morceler l'utérus
- Explications données sur les conséquences de l'intervention
  - L'hystérectomie supprime toute possibilité de grossesse.
  - L'annexectomie provoque une ménopause définitive.
- Il est possible de proposer un traitement hormonal.

*Dans le même temps que le traitement d'un cancer colique...*



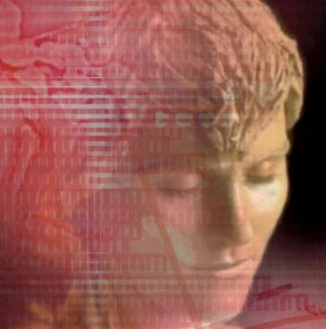
# Hystérectomie prophylactique

- Supprime radicalement tout risque de cancer endométrial ou ovarien...

Une seule étude publiée portant sur 210 patientes  
aucun cas de cancer de l'endomètre ou de l'ovaire

*Schmeler et al, N Engl J Med 2006*

- ainsi que toute surveillance gynécologique spécifique au syndrome de Lynch.



## Points forts...

- Syndrome de Lynch = prédisposition au cancer colo-rectal et au cancer de l'endomètre
- Celui-ci peut concerner des femmes jeunes en âge de procréer, ce qui peut amener à envisager un traitement conservateur.
- Le dépistage gynécologique, quoique non validé, est recommandé
- Tout saignement anormal nécessite une exploration.
- L'hystérectomie prophylactique élimine le risque de survenue d'un cancer de l'endomètre.