

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**TOME XXXII
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Cancer de l'endomètre : quand demander une enquête oncogénétique ?

A. FAJAC *
(Paris)

Le cancer de l'endomètre est d'origine génétique dans moins de 5% des cas. Les principaux gènes connus de prédisposition au cancer de l'endomètre sont les gènes dits MMR (pour *Mismatch repair*), c'est-à-dire essentiellement les gènes *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* et *PMS2* qui sont aussi des gènes de prédisposition au cancer colorectal dans le cadre du syndrome HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*). On connaît d'autres gènes plus rarement responsables de cancer héréditaire de l'endomètre comme le gène *PTEN*, dans le cadre du syndrome de Cowden. Le reste de l'exposé se focalisera sur le cancer de l'endomètre dans le cadre du syndrome HNPCC.

DÉFINITION DU SYNDROME HNPCC

Le syndrome HNPCC (ou syndrome de Lynch) est un syndrome à transmission autosomique dominante caractérisé par l'apparition de cancers de nature variée à un âge jeune (< 45 ans), et par un phéno-

* Service Histologie-Biologie Tumorale - Hôpital Tenon - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

type particulier des cellules tumorales : l'instabilité des microsatellites ou MSI (*Microsatellite instability*). Les cancers les plus fréquents sont les cancers colorectaux et de l'endomètre.

Plusieurs groupes de travail internationaux ont tâché de standardiser les critères diagnostiques du syndrome HNPCC. Les critères initialement définis en 1991, dits d'Amsterdam I, sont des critères stricts ne prenant en compte que les cancers colorectaux [1]. Ces critères sont :

- au moins trois apparentés atteints de cancer colorectal histologiquement prouvé ;
- un des apparentés est lié au premier degré avec les deux autres ;
- au moins deux générations successives sont atteintes ;
- un des cancers est diagnostiqué avant l'âge de 50 ans ;
- il est exclu la polypose rectocolique familiale.

En 1999, ces critères sont élargis pour prendre en compte les cancers extra-coliques, dits du spectre étroit du syndrome HNPCC constituant les critères d'Amsterdam II [2]. Les cancers appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC sont, outre le cancer colorectal, les cancers de l'endomètre, de l'intestin grêle, de la vessie et des voies urinaires. Le premier critère est donc modifié comme suit : au moins trois apparentés atteints de cancer appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC histologiquement prouvé. Les autres critères sont inchangés.

Le syndrome HNPCC comporte aussi des cancers de l'ovaire, des voies biliaires et de l'estomac (spectre dit large du syndrome HNPCC). Des tumeurs cutanées (adénome et adénocarcinome sébacés, kératoacanthome) et cérébrales (glioblastome) peuvent également être observées, définissant alors les syndromes de Muir-Torre et de Turcot, respectivement.

Afin de mieux prendre en compte toutes ces tumeurs extra-coliques et d'optimiser ainsi le diagnostic de syndrome HNPCC, un groupe de travail international a défini des critères cliniques devant conduire à une étude du phénotype tumoral à la recherche d'une MSI, cette étude étant techniquement moins lourde que la recherche de mutation des gènes MMR : les critères de Bethesda établis en 1997 [3] et révisés en 2004 [4] (Tableau I). Si un phénotype MSI est présent, une analyse moléculaire des gènes MMR est secondairement réalisée.

Tableau 1 : Critères de Bethesda révisés

| Indications à une recherche de MSI |
|---|
| 1. Cancer colorectal diagnostiqué avant 50 ans |
| 2. Présence de deux cancers du spectre HNPCC* synchrones ou métachrones chez un même patient quel que soit l'âge |
| 3. Cancer colorectal avec histologie évocatrice** diagnostiqué avant 60 ans |
| 4. Cancer du spectre HNPCC chez deux apparentés au premier degré avec un des cancers diagnostiqué avant 50 ans |
| 5. Cancer du spectre HNPCC chez trois apparentés au premier degré ou deuxième degré quel que soit l'âge |
| *Spectre HNPCC : les cancers associés au syndrome HNPCC sont les cancers colorectaux, endométriaux, du grêle, de la vessie et des voies urinaires (spectre étroit), de l'ovaire, des voies biliaires et de l'estomac (spectre large). Il s'agit dans tous les cas d'adénocarcinome. **Histologie évocatrice : tumeur comportant un infiltrat lymphoïde ou une réaction lymphocytaire de type Maladie de Crohn ou des cellules mucineuses en bague à chaton ou tumeur ayant un aspect médullaire. |

GÈNES DU SYNDROME HNPCC

Plusieurs gènes responsables du syndrome HNPCC ont été identifiés dans les années 1990. Il s'agit des gènes MMR *MSH2* [5], *MLH1* [6], *MSH6* [7] et *PMS2* [8]. Les produits de ces gènes ont un rôle clé dans un type spécifique de réparation de l'ADN qui est très important : la réparation des erreurs d'appariements de l'ADN, erreurs qui se produisent lors des divisions cellulaires. Dans une tumeur due à une mutation d'un gène MMR, le dysfonctionnement de ce mécanisme de réparation entraîne une accumulation d'erreurs au niveau de l'ADN et, plus particulièrement, au niveau des séquences répétées de l'ADN que sont les microsatellites. Les « erreurs » présentes au niveau des microsatellites sont des mutations de type délétions ou insertions de quelques nucléotides et définissent le phénotype dit instable.

Parmi les quatre gènes cités plus haut, les mutations les plus fréquentes sont celles des gènes *MSH2* et *MLH1* qui représentent environ 90 % des familles chez lesquelles une mutation est identifiée. Cependant, les histoires familiales comportant de nombreux cas de cancer de l'endomètre comparativement au cancer colorectal sont souvent dues à une mutation de *MSH6*.

RISQUE DE CANCER DE L'ENDOMÈTRE ET DES AUTRES CANCERS

Des valeurs précises du risque de cancer associé au syndrome HNPCC, et en particulier du risque de cancer de l'endomètre, ne sont pas disponibles. Les risques de cancer sont probablement différents selon le gène MMR en cause. Le risque de cancer colorectal serait plus faible chez les sujets porteurs de mutation du gène *MSH6* que chez ceux porteurs d'une mutation des gènes *MLH1* ou *MSH2*, mais le risque de cancer de l'endomètre ne serait pas différent.

Chez une femme porteuse d'une mutation constitutionnelle délétère d'un gène MMR, le risque cumulé de cancer de l'endomètre varie selon les études de 40 % à 60 % avec un âge moyen au diagnostic de 50 ans [9-10]. Des données récentes montrent que le risque est probablement plus faible et d'environ 30 % à 40 % [11].

Quant au risque de cancer colorectal d'un sujet porteur d'une mutation d'un gène MMR, il est d'environ 50 à 60 % et semble moins élevé chez la femme que chez l'homme : 30 à 40 % chez la femme et 70 à 80 % chez l'homme [10, 12].

Le risque des autres cancers est répertorié au tableau II.

Tableau II : Risque des cancers du syndrome HNPCC (d'après [14])

| Site | Risque cumulé (%) |
|-------------------------|-------------------|
| Côlon-rectum | 50-60 |
| | Femme 30-40 |
| | Homme 70-80 |
| Endomètre | 30-40 |
| Intestin grêle | 1-5 |
| Vessie, Voies urinaires | 5 |
| Ovaire | 8 |
| Voies biliaires | 5 |
| Estomac | 5-10 |

DIAGNOSTIC DE SYNDROME HNPCC

La confirmation biologique du diagnostic clinique de syndrome HNPCC doit être réalisée chez un sujet atteint de cancer et repose sur

deux types de prélèvements : un prélèvement tumoral et un prélèvement sanguin. Elle comprend en effet deux aspects :

- d'une part l'analyse de la tumeur (le plus souvent endomètre ou côlon) ;
- d'autre part la recherche de mutation constitutionnelle délétère d'un gène MMR effectuée à partir d'un prélèvement sanguin, cette mutation étant présente dans toutes les cellules de l'organisme.

Dans certains cas très évocateurs de syndrome HNPCC, en pratique ceux répondant aux critères d'Amsterdam I ou II, l'analyse moléculaire des gènes MMR (prélèvement sanguin) est réalisée en parallèle avec l'analyse de la tumeur. Dans les autres cas, l'étude préalable de la tumeur permet d'identifier les patients chez lesquels le phénotype tumoral est instable, et donc chez lesquels il convient de réaliser secondairement la recherche de mutation d'un gène MMR (prélèvement sanguin).

L'analyse de la tumeur comprend deux volets : une étude moléculaire MSI à la recherche d'un phénotype instable et une étude immunohistochimique à la recherche d'une absence d'expression d'une des protéines MMR.

Les modalités de l'analyse moléculaire MSI sur la tumeur ont été standardisées lors d'une conférence internationale en 1998 [13] puis 2004 [4]. Il est recommandé de génotyper cinq marqueurs, une instabilité étant définie si trois ou plus des marqueurs sont instables.

Des difficultés diagnostiques existent concernant l'analyse moléculaire MSI. Tout d'abord, le phénotype tumoral instable est plus ou moins marqué selon les tumeurs. Ainsi, le cancer de l'endomètre présente un moindre degré d'instabilité que le cancer du côlon. D'autre part l'existence d'un phénotype instable n'est pas spécifique des tumeurs du syndrome HNPCC. Ainsi, environ 10% des cancers colorectaux sporadiques (c'est-à-dire non héréditaires) présentent un phénotype instable. Souvent, ces cancers colorectaux sporadiques à phénotype instable surviennent chez le sujet âgé et ont des caractéristiques moléculaires permettant de les distinguer des cancers survenant dans le cadre du syndrome HNPCC (les cellules tumorales ont notamment souvent une mutation du gène *BRAF* qui est absente en cas de syndrome HNPCC). La mise en évidence ou non d'un phénotype instable doit donc être restituée dans le contexte de l'histoire familiale.

L'analyse immunohistochimique consiste en l'étude de l'expression des protéines MSH2, MLH1 et MSH6 (voire PMS2 dans certains laboratoires) sur une coupe histologique de la tumeur. Ces protéines sont, à l'état physiologique, exprimées dans le noyau de nombreuses cellules

(notamment intestin, utérus, lymphocytes, cellules endothéliales). En cas de mutation constitutionnelle d'un gène MMR, la protéine correspondante n'est pas exprimée dans le noyau des cellules tumorales.

L'analyse moléculaire des gènes MMR comprend la recherche de mutation ponctuelle qui, si elle est négative, sera complétée dans la plupart des laboratoires par la recherche d'anomalies moléculaires de plus grande taille appelées réarrangements de grande taille.

Quand une mutation délétère d'un gène MMR a été identifiée dans une famille, il est possible de la rechercher chez les apparentés indemnes ou non qui le souhaitent ; le risque de transmission de la mutation d'un sujet porteur à sa descendance étant de 1/2.

PRISE EN CHARGE

Les recommandations françaises concernant la prise en charge d'un sujet indemne ou atteint de cancer et porteur d'une mutation d'un gène MMR datent de 2004 et sont en cours de réactualisation [14].

Chez une femme indemne et porteuse d'une mutation d'un gène MMR, il n'y a pas de recommandation spécifique concernant l'utérus. Il convient d'évaluer l'échographie et l'hystérocopie avec ou sans biopsie. L'hystérocopie diagnostique pourrait être la voie d'avenir du dépistage chez ces femmes à risque comme le rapportent plusieurs études, dont une française [15]. Une surveillance à un rythme annuel à partir de 30 ans pourrait être proposée. Dans le cas d'une femme atteinte de cancer de l'endomètre et porteuse de mutation d'un gène MMR, il n'y a pas de modalité spécifique de traitement de son cancer.

En ce qui concerne le risque de cancer colorectal, il est recommandé de réaliser une coloscopie tous les 2 ans à partir de 20-25 ans. Cette coloscopie doit visualiser le rectum et la totalité du côlon et comporter l'utilisation d'un colorant (de type indigo carmin), permettant de mieux détecter des petites lésions peu protubérantes. Il n'est pas recommandé d'effectuer une chirurgie prophylactique colique ou rectale.

Dans le cas d'une personne atteinte de cancer colorectal et porteuse d'une mutation d'un gène MMR, il n'est pas recommandé de réaliser une exérèse chirurgicale plus étendue que l'exérèse habituelle. La réalisation d'une éventuelle colectomie totale ou d'une coloproctectomie est à discuter au cas par cas.

Pour les autres cancers du syndrome HNPCC, il n'y a actuellement pas de recommandation spécifique de prise en charge chez une personne indemne, leur fréquence étant faible. Une surveillance avertie des symptômes est en revanche préconisée. Quant au traitement de ces cancers, il ne diffère pas de celui des cancers sporadiques.

CONCLUSION

Bien que peu fréquente, une prédisposition héréditaire au cancer de l'endomètre doit être systématiquement évoquée chez une femme atteinte de cancer de l'endomètre, dont l'histoire familiale comporte des cancers du spectre HNPCC (côlon, rectum, endomètre, intestin grêle, vessie et voies urinaires, ovaire, voies biliaires et estomac). La pertinence de la recherche d'une mutation constitutionnelle délétère d'un gène MMR, effectuée en parallèle ou après une étude du phénotype tumoral MSI, sera déterminée en fonction de l'histoire familiale.

La présence d'une mutation d'un gène MMR chez une femme atteinte de cancer de l'endomètre ou chez un apparenté indemne de cancer conduit, selon les recommandations françaises actuelles, à la réalisation d'une coloscopie tous les 2 ans. Il n'existe pas de recommandation spécifique sur le plan utérin, c'est-à-dire pas de modalité particulière de traitement ou de prévention du cancer de l'endomètre.

Toutefois, les recommandations françaises de prévention du cancer de l'endomètre dans le cadre du syndrome HNPCC sont susceptibles d'être modifiées après l'évaluation des différentes études en cours, portant notamment sur l'utilité de l'échographie ou de l'hystérocopie.

Résumé

Le cancer de l'endomètre d'origine génétique est généralement observé dans le cadre du syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), initialement décrit comme syndrome de prédisposition héréditaire au cancer colorectal non polyposique. Le syndrome HNPCC est dû à une mutation constitutionnelle délétère d'un des gènes MMR (Mismatch repair) et associé à un phénotype particulier des cellules tumorales, dit d'instabilité des microsatellites (MSI). L'optimisation des critères diagnostiques du syndrome HNPCC qui comprend plusieurs types de cancer (côlon, rectum, endomètre, intestin grêle, vessie et voies urinaires, ovaire, voies biliaires et estomac) a fait l'objet de plusieurs réunions de consensus internationales (critères d'Amsterdam I et II, critères de Bethesda).

Le risque de cancer de l'endomètre d'une femme porteuse d'une mutation d'un gène MMR est d'environ 30 à 40%. Quant au risque de cancer colorectal, il est moins élevé chez la femme que chez l'homme, d'environ 30 à 40% et 70 à 80% respectivement. L'intérêt de l'identification d'une mutation d'un gène MMR est la prise en charge adaptée à ces niveaux de risque.

Les recommandations françaises actuelles ne préconisent pas de mesure particulière au niveau utérin chez une femme porteuse d'une mutation d'un gène MMR et indemne de cancer. Ces recommandations sont susceptibles d'être modifiées, l'intérêt de l'échographie et de l'hystérocopie avec ou sans biopsie dans le dépistage du cancer de l'endomètre étant en cours d'évaluation. En revanche, au niveau colorectal, il est recommandé d'effectuer une coloscopie tous les 2 ans à partir de 20-25 ans chez un sujet porteur d'une mutation d'un gène MMR. Le traitement du cancer de l'endomètre dû à une mutation d'un gène MMR n'est pas différent de celui du cancer sporadique.

Mots clés : cancer de l'endomètre, HNPCC, gène MMR, instabilité des microsatellites (MSI)

Bibliographie

- [1] Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (IPG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34:424-425.
- [2] Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the international collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-1456.
- [3] Rodrigues-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Meera Khan P, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, Srivastava S. A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome : meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758-1762.
- [4] Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart IJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-268.
- [5] Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, Kane M, Kolodner R. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1027-1038.
- [6] Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, Kane M, Earabino C, Lipford J, Lindblom A et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994; 368:258-261.
- [7] Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, Kikuchi-Yanoshita R, Muraoka M, Yasuno M, Igari T, Koike M, Chiba M, Mori T. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997;17:271-272.
- [8] Nicolaidis NC, Papadopoulos N, Liu B, Wei YF; Carter KC, Ruben SM, Rosen CA, Haseltine WA, Fleischmann RD, Fraser CM et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994;371:75-80.
- [9] Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, Liu B, Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997;6:105-110.
- [10] Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Peltomäki P, Mecklin JP, Järvinen HJ. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214-218.
- [11] Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet* 2005;42:491-496.
- [12] Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Meijers-Heijboer EH, Bertario L, Varesco L, Bisgaard ML, Mohr J, Fodde R, Meera Khan P. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110:1020-1027.
- [13] Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248-5257.
- [14] Olschwang S, Bonaiti C, Feingold J, Frébourg T, Grandjouan S, Lasset C, Laurent-Puig P, Lecuru F, Millat B, Sobol H, Thomas G, Eisinger F. Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer), prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. *Bull Cancer* 2004;91:303-315.
- [15] Lecuru F, Metzger U, Scarabin C, Le Frère Belda MA, Olschwang S, Laurent-Puig P. Hysteroscopic findings in women at risk of HNPCC. Results of a prospective observational study. *Fam Cancer* 2007;6:295-299.