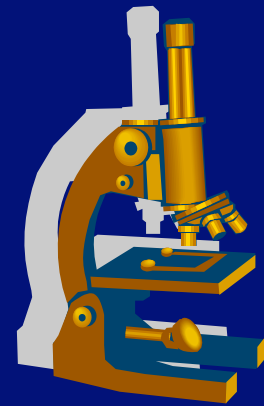


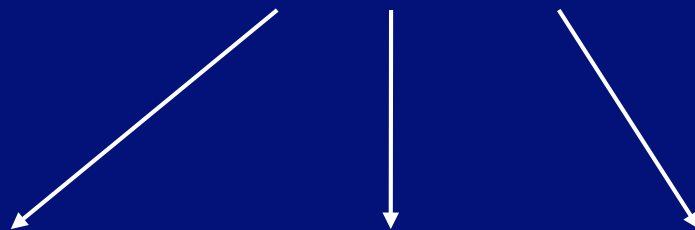
Faut-il faire une IHC systématique des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 chez tous les patients ayant un CCR ?

Benoît Terris  
Université Paris Descartes  
Service d'Anatomie et  
Cytologie Pathologiques  
Hôpital Cochin - Paris

[benoit.terris@cch.aphp.fr](mailto:benoit.terris@cch.aphp.fr)



**Routine**



**Diagnostic**

**Pronostic  
pTNM**

**Phénotype  
Moléculaire ?**

# De quoi parle t'on ?

- Identification des tumeurs dites microsatellites instables +++
- Les microsatellites = séquences ADN mono, di, tri... nucléotidiques, répétées en tandem (exemple : CACACA...).
  - Fréquemment siège d'erreurs lors de la réplication de l'ADN (mésappariements)
  - Lors du fonctionnement cellulaire normal,
    - Erreurs réparées grâce aux protéines issues des gènes MMR (Mismatch Repair) : MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2.
  - Si altération des gènes MMR:
    - perte de fonction des protéines codées par ces gènes
    - dysfonctionnement entraînant une accumulation de ces erreurs
- C'est donc au niveau de séquences micro-satellitaires que se détectent particulièrement bien les erreurs de réparation liées à un dysfonctionnement des protéines MMR
  - sous forme d'allèles supplémentaires dans l'ADN tumoral
  - c'est ce que l'on appelle l'instabilité microsatellitaire (MSI)

# Caractéristiques moléculaires des CCR

## CIN, Majorité des cas

- **FAMILIAL : PAF (1%)**
  - 3<sup>ème</sup> décade
  - Mutation germinale d'APC

- **SPORADIQUE : LOH (80%)**
  - 6<sup>ème</sup> décade
  - APC, K-RAS, DCC, p53

## MSI Minorité des cas

- **FAMILIAL : LYNCH (HNPCC) (2%)**
  - 5<sup>ème</sup> décade
  - Mutation germinale d'un enzyme de réparation de l'ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)
  - 90% tumeurs sont MSI

- **SPORADIQUE (15%)**
  - 8<sup>ème</sup> décade
  - Méthylation d'un enzyme de réparation de l'ADN (MLH1)

# Dépister tumeurs MSI

## Biologie moléculaire / Immunohistochimie

### Instabilité microsatellitaire

- Extraction de l'ADN
- Amplification par PCR de séquences micro satellitaires (5 micro satellites)
- Génotypage de ces micro satellites
- Instabilité : 2 microsatellites instables sur 5 analysés

### Immunohistochimie

- Extinction IHC protéine MMR :
  - caractérise un phénotype RER positif
- Extinction de MSH2 et/ou MSH6 = spécifique d'un syndrome de Lynch
- Extinction de MLH1 soit syndrome de Lynch soit CCR sporadique

# Dépister tumeurs MSI

## Instabilité microsatellitaire

### Avantages

Gold standard  
Standardisée

### Inconvénient

Extraction d 'ADN  
Fixateur acide -  
Résultat = 3 semaines  
Coût : 472 €

## Immunohistochimie

### Avantages

Rapidité (CR initial)  
Cible un gène  
Peu coûteux : 54 €

### Inconvénient

Sensibilité 90-100%  
(Sp 100%)  
Lecteur entraîné

**Test MSI**  
**Dépistage d'un syndrome HNPCC**

# Stratégie de dépistage HNPCC

- **Syndrome largement sous-diagnostiqué :**
  - majorité des formes ne se présente pas sous une forme typique
  - Nécessité de le diagnostiquer avant :
    - forme typique
    - forte morbidité et/ou mortalité dans la famille
- **CRC: 2,8% HNPCC soit 1/35 CRC non sélectionnés**
- **Critères d'Amsterdam : manque 70% des HNPCC**
- **Bethesda révisés : manque 28% des HNPCC**

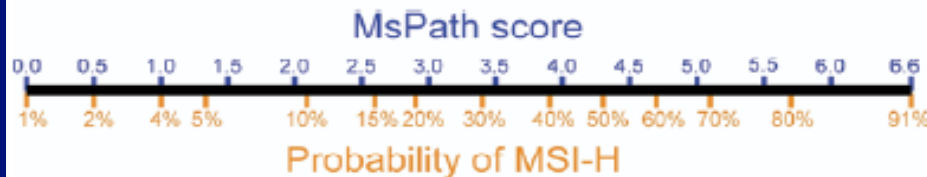


# Stratégie de dépistage HNPCC

- CCR < 50 ans et CCR < 60 ans et histologie évoquant la présence d'un MSI
- < 60 ans = IHC systématique
  - 4 ac ?
  - MSH6 < 10%, PMS2 < 5%
  - < 20% des CRC
- > 60 ans ? = ↗ coût
  - Hampel (2008):
    - 8/41 (20%) (1566 pts)
  - Julié (2008):
    - 4/8 (50%) (214 pts)
- Différencier des MSI sporadiques
  - Mutation BRAF mais non spécifique

<b>PATHOLOGY FEATURE</b>	<b>coefficient</b>	<b>SCORE</b>
<b>AGE AT DIAGNOSIS</b>		
<50 years.....	0.7	....
50 years or over.....	0.0	....
<b>ANATOMICAL SITE</b>		
cecum, ascending colon or transverse colon.....	1.6	....
descending, sigmoid or rectum.....	0.0	....
<b>HISTOLOGIC TYPE</b>		
mucinous, signet ring or undifferentiated.....	1.1	....
adenocarcinoma.....	0.0	....
<b>GRADE</b>		
poorly differentiated.....	0.6	....
moderately or well differentiated.....	0.0	....
<b>CROHN-LIKE REACTION</b>		
yes (present).....	0.5	....
no (absent).....	0.0	....
<b>TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES</b>		
yes (present).....	2.1	....
no (absent).....	0.0	....

**MsPath Score (Total)**



**Probability of MSI-High**

**Score MsPath  $\geq 1$**

**Sensibilité: 93%**

**Spécificité: 55%**

**Score MsPath  $< 1$**

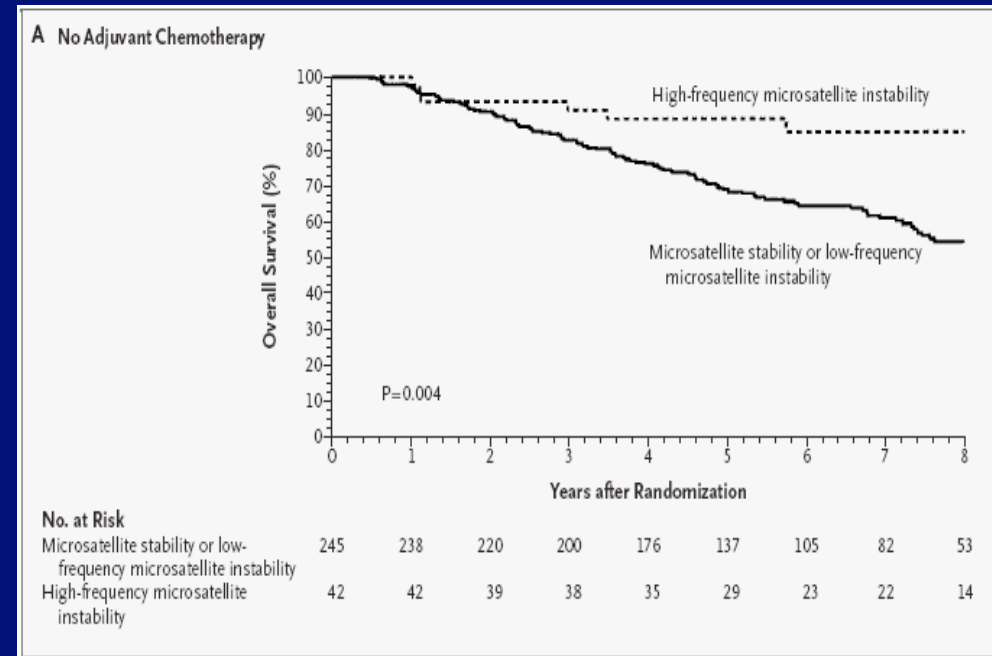
**Permettrait de ne tester que 40% des CRC**

# Test MSI

## Pronostic des CRC sporadiques

# Test MSI: Pronostic des CRC sporadiques

- **Meilleur pronostic MSI:**
  - Stade 3 MSI = Stade 2 MSS
  - Méthylation de MLH1
  - IHC MLH1
- **Susceptibilité moindre à la chimio**
- **Facteur MSI : pas de protocole Tt spécifique**
- **Les caractériser ?**
  - Caractéristiques morphologiques \*\*



\* Ribic, 2003; \*\*Greenon, 2009

# Conclusion

- **Identifier en routine actuellement CRC MSI:**
  - Caractériser des HNPCC « méconnus »
- **Pathologiste :**
  - Dépistage systématique « morphologique » et immunohistochimique :
    - CRC < 60 ans
  - Rôle transversal avec les cliniciens et les oncogénéticiens (test MSI+)
- **Des questions demeurent pour :**
  - Les CRC > 60 ans (coût+, MLH1+MSH2/+ ?MSH6+PMS2)
  - L'intérêt clinique et thérapeutique d'identifier les CRC sporadiques MSI