

NOVEMBRE 2021

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL / synthèse

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du code de la santé publique et a été soumis à la commission des expertises de l'Institut national du cancer en date du 14/09/2021.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2021-21 en date du 18/10/2021, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut.

La coordination a été assurée par :

Aurélie Krol, PhD, Chef de projets, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

Sophie Le Ricousse, PhD, Responsable du Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

Ce document doit être cité comme suit : © Évaluation du statut MMR tumoral/synthèse, Collection Recommandations et référentiels, novembre 2021

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que 1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N° 78-753 du 17 juillet 1978, 2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé et 3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Il est téléchargeable sur [e-cancer.fr](https://www.e-cancer.fr)

SOMMAIRE

Abréviations	4
Introduction	5
Objectifs	6
Cibles	7
Localisations tumorales concernées par ces recommandations	7
1. Terminologies	8
2. Quel échantillon tumoral utiliser pour le test ?	8
◆ Biopsie ou pièce opératoire.....	8
◆ Cas particulier des adénomes colorectaux sans cancer.....	9
◆ Tumeur primitive, métastases et tumeurs multiples.....	9
◆ Biopsies liquides.....	9
3. L'immunohistochimie des protéines du système MMR	10
◆ Technique et choix des anticorps.....	10
◆ Interprétation et rédaction des résultats du marquage des protéines MMR.....	10
4. Biologie moléculaire tumorale de la déficience du système MMR tumoral	13
◆ Les techniques MSI-PCR.....	13
◆ Les techniques de séquençage de nouvelle génération.....	14
◆ Tests MSI sur ADN tumoral circulant.....	14
◆ Tests complémentaires pour le diagnostic différentiel syndrome de Lynch (ou CMMRD) / tumeur sporadique.....	14
5. Indications d'évaluation du statut MMR tumoral	16
◆ Tests MMR tumoraux et syndrome de Lynch.....	16
◆ Indications d'évaluation du statut MMR tumoral dans les cancers digestifs.....	16
◆ Indications d'évaluation du statut MMR tumoral dans les cancers gynécologiques.....	20
◆ Indications d'évaluation du statut MMR tumoral dans les tumeurs sébacées et autres tumeurs cutanées.....	23
◆ Indications d'évaluation du statut MMR tumoral dans les cancers urologiques.....	25
◆ Indications d'évaluation du statut MMR tumoral dans les tumeurs cérébrales primitives.....	28
◆ Indications d'évaluation du statut MMR tumoral dans les autres cancers.....	29

6. Indications de consultation oncogénétique après identification d'un statut dMMR tumoral	30
◆ Précriblage tumoral des cancers dMMR <i>via</i> la recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 et de la mutation BRAF V600E avant la consultation d'oncogénétique.....	30
◆ Cancers dMMR du spectre du syndrome de Lynch, hors CCR et cancer de l'endomètre avec hyperméthylation du promoteur MLH1 (et/ou avec mutation BRAF V600E dans le cas des CCR).....	30
◆ Découverte incidente de mutations tumorales de gènes du système MMR par NGS.....	31
◆ Cancers pMMR.....	31
◆ Cancers sans test MMR tumoral disponible.....	31
◆ Indication de consultation d'oncogénétique.....	32
Méthodologie d'élaboration	33
◆ Matériel et Méthode.....	33
MÉTHODOLOGIE.....	33
MODALITÉS DE CONSTITUTION DES GROUPES DE RÉDACTEURS ET DE RELECTEURS.....	33
DÉROULEMENT DU TRAVAIL.....	34
NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE (NP) ET GRADE DE RECOMMANDATIONS.....	35
◆ Gestion des liens d'intérêts des experts.....	36
◆ Rôle de l'Institut national du cancer.....	36

ABRÉVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique	MSH2 : DNA mismatch repair protein MSH2
ADNtc : ADN tumoral circulant	MSH6 : DNA mismatch repair protein MSH6
AMM : autorisation de mise sur le marché	MSI : instabilité microsatellitaire
ATU : autorisation temporaire d'utilisation	MSI-H : instabilité microsatellitaire élevée
BRAF : V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1	MSS : stabilité microsatellitaire
CCR : cancer colorectal	NGS : séquençage de nouvelle génération
CE : cancer de l'endomètre	PCR : réaction en chaîne par polymérase
CHU : centre hospitalier universitaire	pMMR : système MMR stable
CMMRD : Constitutional MisMatch Repair Deficiency	PMS2 : PMS1 Homolog 2
dMMR : système MMR déficient	SL : syndrome de Lynch
EEQ : évaluation externe de la qualité	SMT-SL : syndrome de Muir-Torre – syndrome de Lynch (nom donné au syndrome de Lynch lorsque le patient est atteint d'une tumeur cutanée)
IHC : immunohistochimie	TNCD : thésaurus national de cancérologie digestive
INCa : Institut national du cancer	TVES : tumeurs des voies excrétrices supérieures
MLH1 : MutL homolog 1	
MMR : MisMatch Repair	

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Outil décisionnel pour l'interprétation des immunomarquages des protéines MMR dans les tumeurs.....	11
Figure 2 : Exemple de conclusions et d'interprétations des résultats d'immunohistochimie, applicable aux tumeurs du spectre du syndrome de Lynch	12
Figure 3 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les cancers colorectaux	17
Figure 4 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les adénocarcinomes œso-gastriques.....	19
Figure 5 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les cancers de l'endomètre.....	21
Figure 6 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les cancers de l'ovaire.....	22
Figure 7 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les tumeurs sébacées	24
Figure 8 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les tumeurs de la voie excrétrice supérieure.....	26
Figure 9 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les cancers de la prostate	27
Figure 10 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les tumeurs cérébrales	29
Figure 11 : Algorithme de décision d'orientation d'un patient vers une consultation d'oncogénétique	32

INTRODUCTION

De nombreux variants génétiques (variants ponctuels, amplifications, réarrangements, perte de matériel chromosomique, méthylation) ont été identifiés dans les tumeurs. Ils constituent des marqueurs diagnostiques, pronostiques ou thérapeutiques et permettent des soins adaptés, spécifiques du patient.

La caractérisation moléculaire de la tumeur est ainsi devenue un critère déterminant dans le choix de la stratégie thérapeutique, qui ne repose plus seulement sur le type et le stade de la maladie.

- LE SYSTÈME MISMATCH REPAIR ET L'INSTABILITÉ MICROSATELLITAIRE

Dans le fonctionnement normal d'une cellule, le système de réparation des mésappariements (MisMatch Repair, MMR) reconnaît et répare les insertions, délétions et mésappariements de bases qui peuvent se produire pendant la réplication de l'ADN. Dans certains cancers, la perte de fonction de ce système s'accompagne de la perte d'expression d'une ou plusieurs protéines MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) et entraîne une accumulation de mutations dans les cellules, ce qui se traduit par une instabilité microsatellitaire (MSI).

Les protéines MMR agissent en hétérodimères fonctionnels : MSH6 avec MSH2 et PMS2 avec MLH1. Une mutation des gènes *MLH1* ou *MSH2* entraîne une dégradation protéolytique de la protéine mutée mais également de son partenaire secondaire, PMS2 ou MSH6 respectivement, et une perte d'expression concomitante des deux protéines de l'hétérodimère.

La perte d'expression des protéines MMR, facilement détectable en immunohistochimie, ou l'identification d'une instabilité microsatellitaire (MSI), détectable en biologie moléculaire, constituent donc des marqueurs de déficience du système MMR.

- LES FORMES DE CANCERS AVEC INSTABILITÉ MICROSATELLITAIRE

Les cancers présentant une instabilité microsatellitaire peuvent être héréditaires ou sporadiques :

- le syndrome de Lynch (SL) est une prédisposition génétique à transmission autosomique dominante liée à une altération constitutionnelle d'un gène codant une protéine du système MMR. Quatre gènes sont essentiellement touchés : *MLH1* et *MSH2*, responsables d'au moins deux tiers des cas, *MSH6* et *PMS2*, plus rarement impliqués. Les principales tumeurs du SL sont le cancer colorectal (CCR) et le cancer de l'endomètre (CE)¹. Ces mutations peuvent aussi entraîner, plus rarement, des cancers de l'intestin grêle, des voies excrétrices urinaires (bassin et uretère essentiellement), des voies biliaires, ainsi que des cancers de l'estomac, de l'ovaire, des tumeurs sébacées, des tumeurs cérébrales et du pancréas dans une moindre mesure¹ ;
- les cancers sporadiques sont associés à des mutations somatiques d'un des gènes du système MMR, comme la perte d'expression de la protéine MLH1 due à l'hyperméthylation du promoteur de son gène.

¹ Lynch, H. T., Snyder, C. L., Shaw, T. G., Heinen, C. D. and Hitchens, M. P. (2015). Milestones of Lynch syndrome : 1895-2015. *Nat. Rev. Cancer* **15**, 181-194.

- ÉVOLUTION DES APPLICATIONS DU STATUT MMR TUMORAL

Jusqu'à récemment, les évaluations du statut MMR tumoral étaient principalement réalisées dans les tumeurs du spectre du SL, afin d'identifier les patients à orienter vers une consultation d'oncogénétique. Des études plus récentes ont montré que ce biomarqueur était aussi un facteur prédictif de la réponse à certaines immunothérapies dans toutes les tumeurs solides². De plus, il a aussi été montré qu'il a un impact sur le pronostic et la chimiosensibilité de certains cancers, pouvant donc influencer les choix thérapeutiques³.

Enfin, en France, il existe, à ce jour, trois traitements (anticorps anti PD-1) dont la prescription nécessite l'évaluation du statut MMR tumoral : le pembrolizumab et le nivolumab dans le cancer colorectal (dans le cadre d'une AMM) et le dostarlimab dans le cancer de l'endomètre (dans le cadre d'une ATU de cohorte).

Ainsi, l'évaluation du statut MMR tumoral est maintenant utile pour :

- identifier les patients susceptibles d'être porteurs d'une altération constitutionnelle d'un gène MMR et devant, de ce fait, être orientés vers une consultation d'oncogénétique⁴ ;
- établir un pronostic⁵, qui peut influencer les choix thérapeutiques⁵ ;
- prédire la réponse thérapeutique, notamment à la chimiothérapie⁶ et plus particulièrement à l'immunothérapie⁷ et donc orienter les choix thérapeutiques dans différents types de tumeurs. Il est à noter que, pour l'instant, dans les cancers autres que le CCR et le cancer de l'endomètre, il n'y a pas d'autorisation de prescription d'immunothérapie dépendant du statut MMR tumoral.

- LES TECHNIQUES D'ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL

L'évaluation du statut MMR tumoral peut s'avérer complexe et les techniques à utiliser peuvent varier en fonction de l'indication et du type tumoral. Ainsi, les recommandations de la détermination du statut MMR tumoral au sein des tumeurs du spectre du SL (INCa, 2016) comprennent :

- l'étude de l'expression des protéines MMR en immunohistochimie (IHC) ;
- et/ou l'examen de marqueurs microsatellites sur ADN tumoral en biologie moléculaire ;
- voire la recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* ;
- voire la recherche de mutations *BRAF*.

² Le, D. T., et al. (2017). Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* **357**, 409-413. Et Luchini, C., et al. (2019). ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden : a systematic review-based approach. *Ann. Oncol.* **30**, 1232-1243.

³ Lecomte, T., et al. (2019). Cancer du côlon non métastatique - Thésaurus National de Cancérologie Digestive.

⁴ INCa, Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch, 2016

⁵ Argilés, G., et al. (2020). Localised colon cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **31**, 1291-1305.

⁶ Tougeron, D., et al. (2016). Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability : A Large Multicenter AGEO Study. *J. Natl. Cancer Inst.* **108**,

⁷ Diaz, L., et al. (2019). Pembrolizumab in microsatellite instability high cancers : updated analysis of the phase 2 KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies. *ESMO 2019*. Et Le, D. T., et al. (2015). PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2509-2520. Et Le, D. T., et al. (2017). Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* **357**, 409-413.

La réalisation ou non de la totalité de ces examens et leur enchaînement dépendent du type de tumeur analysé ainsi que du résultat obtenu à chaque étape.

De plus, les techniques et les interprétations des résultats sont à adapter pour chaque localisation tumorale, les différents organes ayant des caractéristiques spécifiques⁸. Les recommandations pour évaluer le statut MMR tumoral pourront donc être différentes suivant les organes.

Cette situation expose donc à une hétérogénéité des pratiques d'évaluation du statut MMR tumoral en France, pouvant traduire une mauvaise qualité des soins et conduisant à une perte d'équité entre les patients sur le territoire.

⁸ **Stelloo, E., et al.** (2017). Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **28**, 96-102. et **Hempelmann, J. A., et al.** (2018). Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or next-generation sequencing. *J. Immunother. Cancer* **6**, 29. et **Svrcek, M., et al.** (2019). MSI/MMR-deficient tumor diagnosis : Which standard for screening and for diagnosis? Diagnostic modalities for the colon and other sites : Differences between tumors. *Bull. Cancer (Paris)* **106**, 119-128.

OBJECTIFS

Au-delà de l'identification des patients atteints du SL et compte tenu de l'intérêt du statut MMR tumoral comme biomarqueur pronostique ou théranostique, **il est important d'émettre des recommandations sur la prescription et les modalités de l'évaluation du statut MMR tumoral dans différentes localisations et de préciser les indications de réalisation d'un test MMR tumoral.**

Ce document a également pour objectif de recommander le(s) meilleur(s) test(s) et techniques à réaliser dans chaque cas (immunohistochimie, biologie moléculaire, NGS, panels de marqueurs, contrainte du matériel tumoral), et à préciser leurs limites et la stratégie de tests à mettre en place.

Ce document a été conçu comme un guide pratique pour les praticiens susceptibles de prescrire et/ou réaliser l'évaluation du statut MMR tumoral. En raison de la diversité des lecteurs ciblés et du nombre important de recommandations émises, il a été rédigé pour être une ressource à consulter en cas de besoin pour préciser la conduite à tenir devant un cas précis. Suivant les spécialités des uns et des autres et la question posée, il est possible d'aborder le document par les différents chapitres (techniques ou par localisation).

CIBLES

Ces recommandations s'adressent à :

- tout clinicien susceptible de prescrire des tests MMR tumoraux ;
- les anatomopathologistes et biologistes qui doivent réaliser des tests MMR tumoraux

LOCALISATIONS TUMORALES CONCERNÉES PAR CES RECOMMANDATIONS

Les principales localisations pour lesquelles les tests MMR tumoraux sont réalisés sont les cancers digestifs, les cancers de l'endomètre et de l'ovaire, les cancers urologiques, certaines tumeurs cutanées et les tumeurs cérébrales. Les patients atteints de ce type de cancers et tumeurs peuvent donc être concernés par ces recommandations.

CE DOCUMENT EST LA SYNTHÈSE DE L'ARGUMENTAIRE COMPLET, DISPONIBLE SUR E-CANCER.FR

Pour une lecture facile du document, les recommandations sont en bleu et le reste du texte en noir.

Légende :

- Recommandation de conduite à tenir
- Recommandation de conduite à ne pas tenir
- Impossibilité d'émettre une recommandation par absence de données ou données insuffisantes

1 ■ TERMINOLOGIES

- La terminologie suivante est recommandée :
 - « **statut MMR tumoral** » pour nommer de façon générique le(s) test(s) évaluant la fonctionnalité du système MMR ;
 - **tumeur « dMMR »** pour désigner une tumeur avec une déficience du système MMR ;
 - **tumeur « pMMR »** pour désigner une tumeur avec un système MMR fonctionnel (accord d'experts).
- La technique par laquelle le statut MMR tumoral a été évalué doit être précisée :
 - **tumeur pMMR-IHC ou dMMR-IHC si déterminé par immunohistochimie (IHC), en précisant la ou les protéines dont l'expression est perdue ;**
 - **tumeur MSS (MicroSatellite Stable) ou MSI (MicroSatellite Instable) par biologie moléculaire** (accord d'experts).
- Un statut MMR tumoral pouvant être discordant entre les deux techniques, le résultat de chacune doit être précisé (accord d'experts).

Exemples :

- statut pMMR-IHC : maintien de l'expression des 4 protéines MMR (IHC) ;
- statut MSS : absence d'instabilité microsatellitaire (biologie moléculaire) ;
- statut pMMR : maintien de l'expression des 4 protéines MMR et absence d'instabilité microsatellitaire (MSS) ;
- statut pMMR-IHC et MSI (statut MMR discordant) : maintien de l'expression des 4 protéines MMR mais instabilité microsatellitaire (MSI).

2 ■ QUEL ÉCHANTILLON TUMORAL UTILISER POUR LE TEST ?

● Biopsie ou pièce opératoire

L'évaluation du statut MMR tumoral est réalisable sur biopsie ou pièce opératoire.

- Il est recommandé de choisir l'échantillon (biopsie ou pièce opératoire) en fonction de la disponibilité du matériel (grade A).
- Lorsque plusieurs prélèvements sont disponibles chez un même patient, il est recommandé de privilégier le prélèvement le plus riche en cellules tumorales et le plus récent (accord d'experts).
- Il est recommandé de privilégier l'immunohistochimie pour évaluer le statut MMR tumoral sur des échantillons carcinomateux peu cellulaires, biopsiques de petite taille ou de cytoponction (grade A).

Remarque : les techniques de biologie cellulaire nécessitent une cellularité tumorale minimale.

- Il est recommandé de privilégier le prélèvement réalisé avant tout traitement néoadjuvant ou d'induction (grade A).

Remarque : l'expression de la protéine MSH6 peut être modifiée après traitement préopératoire par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

● Cas particulier des adénomes colorectaux sans cancer

- Pour les **adénomes colorectaux**, il n'est pas recommandé d'évaluer systématiquement le statut MMR tumoral, même chez les malades de moins de 40 ans. Ce test ne doit être réalisé que chez les patients avec une suspicion de syndrome de Lynch, dans le cadre d'une filière oncogénétique (**grade B**).

Chez les patients pour lesquels on suspecte un syndrome de Lynch, l'évaluation du statut MMR tumoral dans des **adénomes colorectaux** est possible mais avec une sensibilité plus faible que dans les cancers invasifs.

- Il est recommandé de privilégier l'étude des adénomes les plus avancés (adénomes villosités mesurant plus de 1 cm et en dysplasie de haut grade I). Il n'y a pas d'intérêt à tester les lésions colorectales festonnées de type lésions sessiles festonnées (**grade A**).

Attention : il est toutefois très important de noter que l'absence de perte d'expression des protéines MMR et un statut MSS dans un adénome colorectal n'excluent pas la possibilité d'un syndrome de Lynch.

● Tumeur primitive, métastases et tumeurs multiples

Il n'existe pas actuellement de données solides objectivant une disparité du statut MMR tumoral entre tumeur primitive et métastases.

- Il est recommandé d'évaluer le statut MMR tumoral sur la tumeur primitive ou la métastase, en fonction de la disponibilité et de la cellularité tumorale du matériel. Par ailleurs, il est recommandé de privilégier le prélèvement réalisé avant tout traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie (**grade B**).
- En cas de tumeurs synchrones multiples (par exemple, colorectales), il est recommandé d'évaluer le statut MMR tumoral sur toutes les tumeurs, notamment afin de rechercher un syndrome de Lynch, plus fréquent dans ce cas (**accord d'experts**).
- Chez un patient métastatique avec plusieurs tumeurs primitives de statut MMR tumoral différent, il est recommandé d'évaluer de nouveau le statut MMR tumoral (IHC et biologie moléculaire) sur la métastase dans le cadre d'un possible traitement par immunothérapie (**accord d'experts**).

● Biopsies liquides

- Il n'est pas recommandé, en l'état actuel des connaissances, d'évaluer le statut MSI à partir d'ADNtc (en dehors d'essais cliniques) (**accord d'experts**).

3 ■ L'IMMUNOHISTOCHEMIE DES PROTÉINES DU SYSTÈME MMR

● Technique et choix des anticorps

- Pour l'étape de préparation et de conservation de l'échantillon tumoral, il est recommandé d'appliquer les règles de bonnes pratiques pour l'évaluation des biomarqueurs tumoraux⁹ (accord d'experts validé comme indispensable).
- Il est recommandé de réaliser l'immunohistochimie en utilisant les anticorps dirigés contre les 4 protéines MMR : MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 (grade A).
- Aucun anticorps ne peut être recommandé en particulier et la meilleure combinaison anticorps/automate doit être trouvée dans chaque laboratoire (accord d'experts).

● Interprétation et rédaction des résultats du marquage des protéines MMR

Il existe 4 profils d'expression possibles des protéines MMR, avec 6 combinaisons possibles de perte d'expression de protéines MMR et donc de tumeur dMMR-IHC :

- expression normale des 4 protéines (pMMR-IHC) ;
- expression anormale de protéines MMR - perte d'expression de protéines (dMMR-IHC) :
 - perte d'expression conjointe de MLH1 et de PMS2 ;
 - perte d'expression conjointe de MSH6 et de MSH2 ;
 - perte d'expression isolée de PMS2 ;
 - perte d'expression isolée de MSH6 ;
 - perte d'expression clonale de protéines MMR ;
 - perte d'expression complexe (autres que celles décrites ci-dessus) ;
- expression équivoque (indéterminée ou douteuse) ;
- non interprétable.

Un phénotype dMMR en immunohistochimie se traduit par une perte d'expression **complète** d'une ou plusieurs protéines MMR dans la tumeur (avec un maintien d'expression dans les cellules normales).

- Il n'est pas recommandé d'appliquer un seuil de pourcentage de cellules tumorales marquées pour déterminer une perte d'expression d'une protéine MMR (grade B).

Attention : une forte diminution d'expression des protéines MMR dans les cellules tumorales par rapport aux cellules normales est équivoque et ne permet pas de conclure avant la réalisation d'un test de biologie moléculaire.

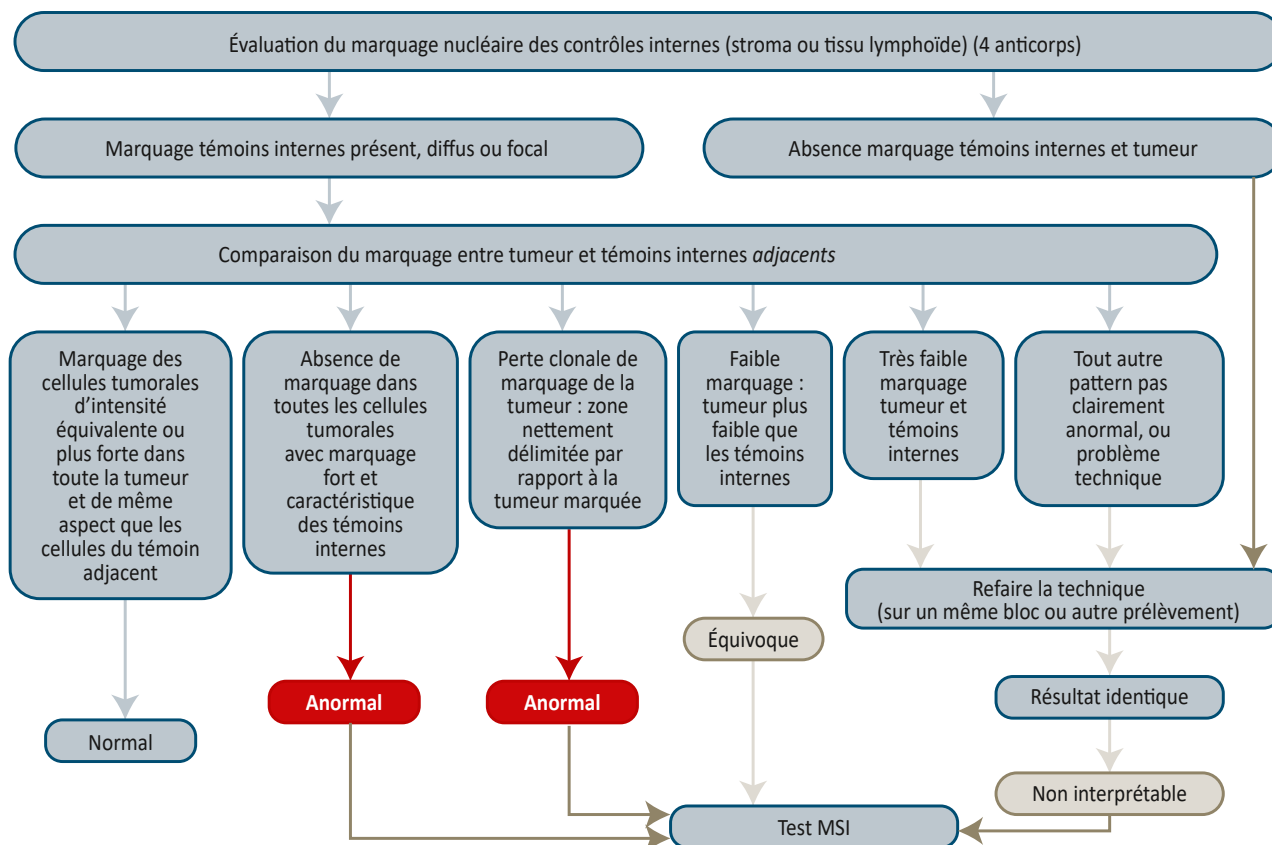
⁹ INCa (2010). Bonnes pratiques pour la recherche à visée théranostique de mutations somatiques dans les tumeurs solides.

ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL

/ synthèse

- Une absence de marquage des cellules tumorales et des cellules du stroma traduit la plupart du temps un défaut technique : un tel résultat ne doit pas être interprété. Il est recommandé de répéter la technique pour obtenir des témoins internes positifs (grade A).
Remarque : il existe cependant de très rares cas de perte d'expression totale d'une protéine MMR dans la tumeur et le tissu sain dans le cadre du syndrome MMR déficient constitutionnel ou CMMRD.
- Il est recommandé de décrire avec précision et d'interpréter avec prudence les marquages complexes, équivoques et les marquages particuliers. Dans ces cas-là, et pour les cas non interprétables, la technique d'immunohistochimie doit obligatoirement être complétée par une recherche d'instabilité microsatellitaire par biologie moléculaire (grade A).
- Pour réaliser des tests d'immunohistochimie, il est recommandé d'être formé à l'analyse et à l'interprétation des résultats, de respecter les règles d'interprétation et de participer régulièrement aux évaluations externes de la qualité. L'immunohistochimie peut être réalisée dans tous les laboratoires d'anatomocytopathologie qui respectent ces recommandations. (accord d'experts validé comme indispensable).

Figure 1 : Outil décisionnel pour l'interprétation des immunomarquages des protéines MMR dans les tumeurs, adapté d'après Sari et al., 2019



- Il est recommandé de **confirmer toutes les pertes d'expression de protéines MMR** (dMMR-IHC), quel que soit le profil d'expression, par la recherche d'une instabilité microsatellitaire **en biologie moléculaire**, adaptée au type tumoral. Le compte rendu du résultat d'immunohistochimie doit clairement préciser que l'interprétation globale du statut MMR tumoral sera réalisée avec le résultat de la biologie moléculaire (**grade B**).
- Il est recommandé de **compléter tout immunomarquage complexe, équivoque (ou « douteux ») des protéines MMR** par la recherche d'une instabilité microsatellitaire **en biologie moléculaire**. Une interprétation globale du statut MMR tumoral devra être réalisée avec le résultat de la biologie moléculaire (**grade A**).
- Il est recommandé que le laboratoire d'anatomocytopathologie qui a rendu un résultat MMR par immunohistochimie réalise, ou fasse réaliser par un tiers, les tests moléculaires complémentaires actuellement recommandés (méthylation du promoteur du gène *MLH1* et/ou mutation du gène *BRAF*), dès lors que nécessaires. Ces analyses doivent être faites le plus rapidement possible selon les recommandations pour la réalisation des tests moléculaires tumoraux¹⁰ (**accord d'experts validé comme indispensable**).
- Il est recommandé d'appliquer une terminologie universelle pour rédiger le résultat d'une analyse immunohistochimique et de l'accompagner d'une interprétation du résultat avec proposition sur l'orientation vers une origine sporadique ou vers une probable origine constitutionnelle nécessitant une consultation d'oncogénétique (*cf.* Figure 2) (**accord d'experts validé comme indispensable**).

¹⁰ INCa (2010). Bonnes pratiques pour la recherche à visée théranostique de mutations somatiques dans les tumeurs solides

ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL

/ synthèse

Figure 2 : Exemple de conclusions et d'interprétations des résultats d'immunohistochimie, applicable aux tumeurs du spectre du syndrome de Lynch (l'interprétation globale du statut MMR tumoral incluant l'ensemble des données immunohistochimiques, le statut microsatellitaire et les analyses moléculaires supplémentaires doivent être faits en fonction du type tumoral)

Profil d'expression	Conclusion	Interprétation
Expression normale des 4 protéines	Phénotype pMMR en immunohistochimie	Ce phénotype est en faveur d'une tumeur non liée au syndrome de Lynch (toutefois, le résultat est à interpréter en fonction du contexte personnel et familial).
Perte d'expression MLH1 et PMS2 (ou très faible expression MLH1 et perte PMS2) ou Perte d'expression clonale MLH1 et PMS2	Phénotype dMMR en immunohistochimie	Des analyses moléculaires supplémentaires doivent être réalisées dans cette tumeur pour orienter le caractère sporadique ou potentiellement constitutionnel de cette tumeur.
Perte d'expression MSH6 et MSH2 ou Perte d'expression clonale MSH6 et MSH2	Phénotype dMMR en immunohistochimie	Ce phénotype est plus souvent associé à un syndrome de Lynch qu'à une forme sporadique. Une consultation génétique doit être proposée à ce (cette) patient(e).
Perte d'expression isolée PMS2	Phénotype dMMR en immunohistochimie	Ce phénotype est plus souvent associé à un syndrome de Lynch qu'à une forme sporadique. Une consultation génétique doit être proposée à ce (cette) patient(e).*
Perte d'expression isolée MSH6	Phénotype dMMR en immunohistochimie	Ce phénotype est plus souvent associé à un syndrome de Lynch qu'à une forme sporadique. Une consultation génétique doit être proposée à ce (cette) patient(e).
Perte d'expression complexe des protéines MMR	Phénotype dMMR en immunohistochimie	Ce phénotype est souvent associé à un syndrome de Lynch. Une consultation génétique doit être proposée à ce (cette) patient(e).
Expression équivoque (indéterminée ou douteuse)	Phénotype MMR non évaluable par immunohistochimie	Une recherche d'instabilité microsatellitaire par biologie moléculaire doit être réalisée.
Non interprétable	Phénotype MMR non évaluable dans ce matériel.	Une analyse doit être réalisée sur un autre matériel tumoral si disponible.

* : dans les cas de marquage faible de MLH1, il est nécessaire de rechercher une hyperméthylation du promoteur de *MLH1*.

4 ■ BIOLOGIE MOLÉCULAIRE TUMORALE DE LA DÉFICIENCE DU SYSTÈME MMR TUMORAL

● Les techniques MSI-PCR

Choix des panels utilisés

- Il est recommandé d'utiliser le panel NCI-Pentaplex (BAT25, BAT26, NR21, NR22 ou NR27/Mono-27, NR24) comme technique de référence pour déterminer le statut MSI (grade A).

Remarque : le panel NCI-Pentaplex a fait preuve d'excellentes performances (en particulier meilleures que celles du panel NCI-Bethesda).

Le seuil de ≥ 2 marqueurs instables sur 5 pour définir une tumeur comme MSI permet d'obtenir avec le NCI-Pentaplex une sensibilité optimale.

- Avec le NCI-Pentaplex, en cas de **2 marqueurs instables** sur 5, il est recommandé de réaliser une **analyse comparative avec de l'ADN de tissu sain** pour déterminer s'il s'agit d'un profil d'instabilité microsatellitaire ou d'un profil lié à un polymorphisme. **En l'absence de tissu sain** pour analyse comparative, un résultat avec seulement 2 marqueurs instables n'est pas interprétable et nécessite une confrontation aux résultats d'immunohistochimie. Il est alors recommandé d'appliquer le **seuil de ≥ 3 marqueurs instables** sur 5 pour définir une tumeur comme MSI (accord d'experts).
- Il est recommandé d'utiliser des méthodes basées sur l'amplification de fragments d'ADN de petite taille (grade A).
Remarque : cela facilite l'amplification des différents marqueurs à partir d'ADN de qualité moindre et limite, ainsi, le nombre de résultats non contributifs.
- Il semble qu'il y ait un intérêt à utiliser des marqueurs contenant un nombre plus élevé de répétitions (Long mono-nt repeats). D'autres marqueurs ou panels ont également été décrits comme pouvant aussi présenter un intérêt particulier. Cependant, en l'absence de plus larges études comparatives, aucune recommandation ne peut être proposée (accord d'experts).

Pureté de l'échantillon en cellules tumorales

La détection d'une instabilité microsatellitaire est fortement liée à la proportion de cellules tumorales dans l'échantillon.

- Il est recommandé de réaliser le test MSI-PCR sur des échantillons avec un pourcentage de cellules tumorales supérieur à 20 % et 30 % pour les cancers de l'endomètre. Si le test est réalisé sur des échantillons de cellularité tumorale plus faible, seuls les résultats avec instabilité microsatellitaire pourront être interprétés (grade B).

Comparaison avec du tissu sain

Les tumeurs autres que les tumeurs colorectales et de l'estomac, en particulier les tumeurs de l'endomètre, les tumeurs urothéliales, et les tumeurs cérébrales, mais probablement aussi les tumeurs sébacées, les tumeurs de la prostate ou du pancréas, ainsi que les tumeurs liées à des mutations du gène *MSH6*, se caractérisent par un niveau d'instabilité moindre et des gènes cibles de l'instabilité microsatellitaire différents. Cela engendre un risque non négligeable de faux négatifs.

- Une analyse comparative avec l'ADN de tissu sain est recommandée pour les tumeurs autres que les tumeurs colorectales et de l'estomac (grade A pour l'endomètre, les tumeurs urothéliales et les tumeurs cérébrales, mais accord d'experts pour les autres types tumoraux).

Absence d'instabilité microsatellitaire et syndrome de Lynch

En cas de contexte clinique évocateur d'un syndrome de Lynch, une absence d'instabilité microsatellitaire n'élimine pas complètement la possibilité d'un syndrome de Lynch, même après comparaison avec un tissu sain.

- Pour cette indication, il est donc recommandé de confronter les résultats de biologie moléculaire à ceux de l'IHC et une interprétation globale du statut MMR tumoral devra être réalisée avec les résultats de biologie moléculaire et de l'IHC (accord d'experts).

Évaluation externe de la qualité

- Il est hautement recommandé de participer régulièrement aux tests d'évaluation externe de la qualité (accord d'experts validé comme indispensable).

Remarque : une participation à une évaluation externe de la qualité est indispensable pour que l'examen soit accrédité (Norme NF EN ISO 15189).

● Les techniques de séquençage de nouvelle génération

- À ce jour, il n'est pas recommandé d'utiliser les techniques NGS seules pour identifier une instabilité microsatellitaire (accord d'experts).

Remarque 1 : les méthodes proposées nécessitent encore d'être validées de manière robuste.

Remarque 2 : les tumeurs non colorectales se caractérisent par des gènes cibles de l'instabilité microsatellitaire différents. Les performances d'un test à partir d'un panel ciblé de gènes seront donc étroitement liées au choix des gènes analysés.

- Il est recommandé de confirmer une instabilité microsatellitaire détectée dans le cadre d'un screening moléculaire large utilisant des techniques NGS par, au moins, immunohistochimie (accord d'experts).

● Tests MSI sur ADN tumoral circulant

Sujet traité dans le chapitre 2 : Biopsie liquide (page 27).

● Tests complémentaires pour le diagnostic différentiel syndrome de Lynch (ou CMMRD) / tumeur sporadique

Pour orienter un patient porteur d'une tumeur dMMR vers une consultation d'oncogénétique, il est nécessaire de connaître, au minimum, le profil IHC des protéines MMR. En fonction de ce profil, des tests complémentaires moléculaires peuvent être requis.

Immunohistochimie des protéines MMR

L'analyse immunohistochimique des protéines MMR est la première étape dans la distinction entre les tumeurs dues à un syndrome de Lynch et les tumeurs dMMR sporadiques :

- en cas de perte d'expression combinée de MSH2 et MSH6 ou de perte d'expression isolée de MSH6 ou de PMS2, il est recommandé d'orienter le patient vers une consultation d'oncogénétique ;
- en revanche, la détection de la perte d'expression de MLH1 n'étant pas spécifique, il est recommandé de réaliser une analyse complémentaire avant d'orienter le patient vers une consultation d'oncogénétique (grade A).

Hyperméthylation du promoteur de *MLH1* et mutation V600E de *BRAF*

- L'analyse du promoteur du gène *MLH1* (région proximale uniquement) dans les cancers colorectaux et cancers de l'endomètre avec perte d'expression de la protéine MLH1 est recommandée. (grade A).

Remarque : cette analyse permet de distinguer les tumeurs liées au syndrome de Lynch des tumeurs sporadiques avec une très bonne sensibilité et spécificité.

- Pour les autres types tumoraux (dont les cancers gastriques, ampullaires, de l'ovaire), si la présence d'une hyperméthylation du gène *MLH1* est évocatrice d'une tumeur sporadique, les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour envisager son utilisation pour exclure le diagnostic de syndrome de Lynch (accord d'experts).

Dans les **cancers colorectaux avec perte d'expression de la protéine MLH1**, et uniquement pour ces cancers, **la présence de la mutation BRAF V600E est un bon prédicteur négatif de syndrome de Lynch**. En revanche, l'absence de la mutation BRAF V600E est beaucoup moins spécifique que l'absence d'hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1*.

- Dans les **cancers colorectaux**, il est recommandé d'utiliser la biologie moléculaire pour rechercher la mutation *BRAF* V600E (grade A).

Remarque : les données de la littérature concernant les performances de l'immunohistochimie (avec un anticorps anti-BRAF V600E) sont contradictoires.

ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL

/ synthèse

- Dans les **cancers non colorectaux**, il n'est pas recommandé d'effectuer la recherche de mutations du gène *BRAF* pour distinguer les tumeurs sporadiques des tumeurs liées au syndrome de Lynch, celle-ci n'étant d'aucune utilité (grade A).
- Pour les **cancers colorectaux**, la stratégie d'analyse seule de l'hyperméthylation du promoteur de *MLH1* est recommandée. Elle est plus performante et rentable que l'analyse seule de mutation *BRAF*. Toutefois, une stratégie hybride (analyse de la mutation *BRAF* en première intention et analyse de méthylation du promoteur *MLH1* pour les cas sans mutation) est possible pour faciliter l'identification des patients potentiellement atteints du syndrome de Lynch sans en augmenter le coût de manière significative (grade A).
- L'analyse d'hyperméthylation du promoteur de *MLH1* et de mutation *BRAF* n'ayant pas de spécificité absolue pour exclure la possibilité d'un syndrome de Lynch, il est recommandé de toujours interpréter les résultats en fonction du contexte clinique (grade A).

Séquençage de nouvelle génération des gènes MMR

- Le séquençage par NGS des gènes MMR en première intention sur la tumeur pour l'identification du syndrome de Lynch n'est pas recommandé en l'état actuel des connaissances (grade C).

Remarque : à l'heure actuelle, le séquençage tumoral des gènes MMR par NGS a principalement un intérêt pour écarter le diagnostic de syndrome de Lynch dans le cas où l'analyse constitutionnelle s'avère négative.

5 ■ INDICATIONS D'ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL

L'évaluation du statut MMR tumoral a un intérêt dans différentes situations :

- identification des patients potentiellement atteints du syndrome de Lynch ;
- impact pronostique pouvant modifier les soins des patients ;
- impact thérapeutique ;
- inclusion dans un essai thérapeutique spécifique aux tumeurs dMMR, notamment pour les traitements d'immunothérapie.

Ce chapitre regroupe les recommandations d'indications de l'évaluation du statut MMR tumoral, destinées à identifier quel patient tester et à quelle(s) étape(s) de son parcours. Les localisations concernées par l'évaluation du statut MMR tumoral sont :

- les tumeurs digestives ;
- les tumeurs gynécologiques ;
- les tumeurs cutanées ;
- les tumeurs urologiques ;
- les tumeurs cérébrales.

Pour les autres types tumoraux, en raison de données insuffisantes, il n'est pas possible de proposer des recommandations.

● Tests MMR tumoraux et syndrome de Lynch

La principale stratégie **diagnostique du syndrome de Lynch** repose sur **l'analyse germinale des gènes MMR** au décours d'une consultation d'oncogénétique chez les personnes atteintes de tumeurs présentant un statut tumoral dMMR. L'évaluation du statut MMR tumoral est donc généralement la première étape pour décider d'orienter un patient vers une consultation d'oncogénétique.

Pour certains cancers où l'association avec le SL est fréquente, l'évaluation du statut MMR tumoral chez tous les patients est recommandée indépendamment de l'âge et du contexte familial et personnel : on parle alors **d'évaluation systématique du statut MMR tumoral** (aussi appelé **dépistage universel** ou « **universal screening** » dans la pratique courante et la littérature anglo-saxonne). C'est le cas pour les cancers colorectaux, gastriques, de l'intestin grêle, de l'endomètre, de la voie excrétrice supérieure et les tumeurs sébacées (ces indications seront détaillées dans les chapitres suivants).

Pour les autres cancers, une évaluation systématique du statut MMR tumoral à visée oncogénétique n'est pas efficiente, mais l'évaluation du statut MMR tumoral à visée oncogénétique doit être demandée sur justification d'un contexte personnel et/ou familial évocateur d'un syndrome de Lynch.

● Indications d'évaluation du statut MMR tumoral dans les cancers digestifs

RECOMMANDATION POUR LES CANCERS COLORECTAUX

- Il est recommandé d'évaluer systématiquement le statut MMR tumoral (par IHC et/ou biologie moléculaire) pour tous les cancers colorectaux, dès le diagnostic, quels que soient le stade, l'âge et le contexte personnel et familial du patient (grade A).

Utilité de l'évaluation du statut MMR tumoral

À visée thérapeutique

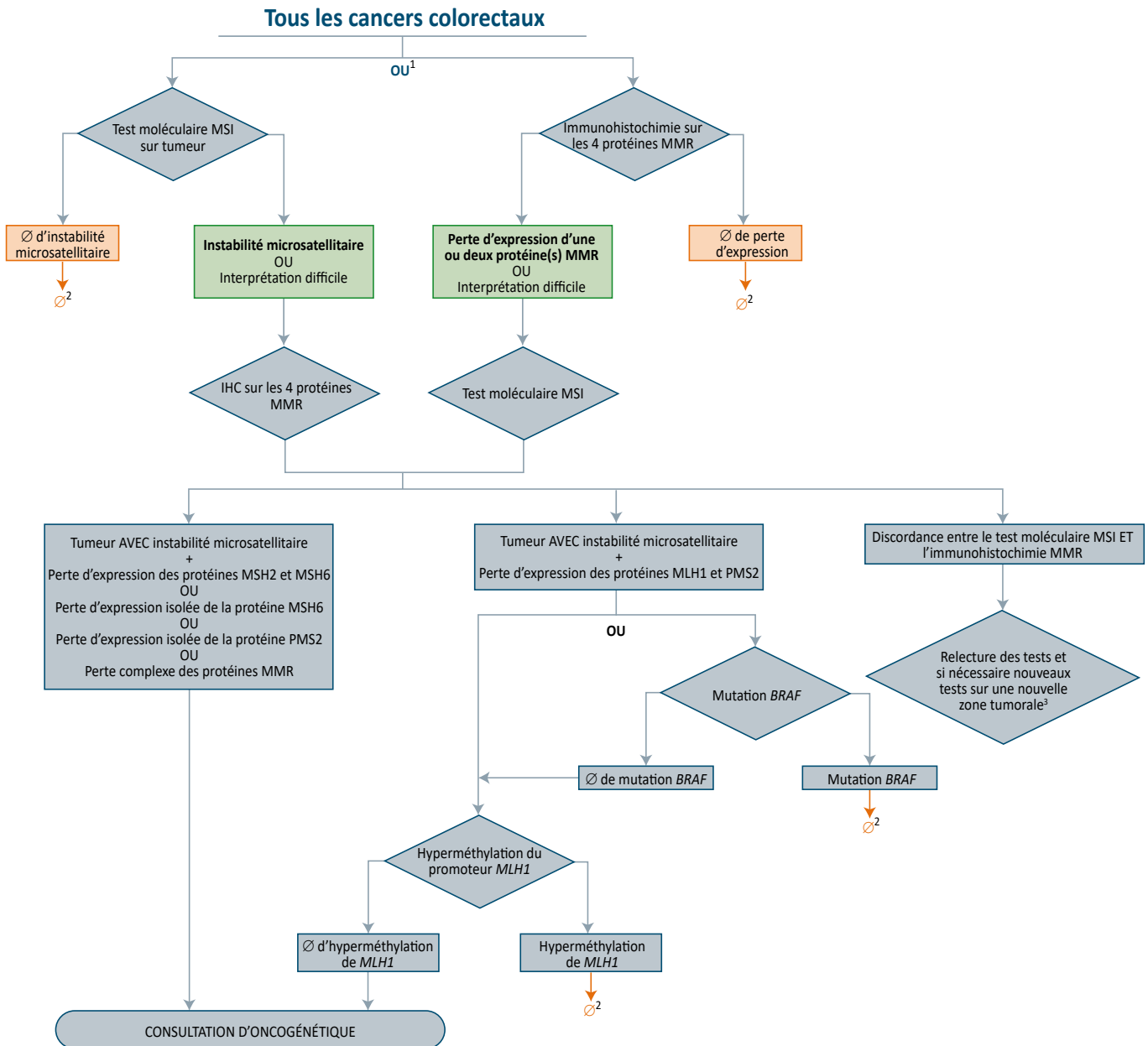
- Il est recommandé d'évaluer systématiquement le statut MMR tumoral dans les cancers colorectaux de stade II et IV compte tenu de son impact pronostique et thérapeutique (réalisation ou non d'une chimiothérapie adjuvante avec adaptation de ses modalités dans les stades II, immunothérapie dans les stades IV) (grade A).

À visée oncogénétique

- Une évaluation systématique du statut MMR tumoral est recommandée pour tout cancer colorectal, compte tenu de son intérêt dans l'identification des patients potentiellement atteints du syndrome de Lynch, (grade A).

La séquence de réalisation des tests somatiques pour évaluer le statut MMR tumoral et son origine (somatique ou probablement constitutionnelle), détaillée dans les chapitres 3 et 4, ainsi que les catégories de patients à orienter vers une consultation d'oncogénétique, détaillées dans le chapitre 5, sont résumées dans l'algorithme ci-dessous.

Figure 3 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les cancers colorectaux



¹ En cas de forte suspicion de syndrome de Lynch ou pour les patients métastatiques potentiellement éligibles à un essai d'immunothérapie, les 2 tests moléculaire et immunohistochimique doivent être réalisés d'emblée. Une stratégie d'analyse combinée des deux techniques d'emblée est également possible.

² Un résultat qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux, particulièrement lorsqu'une prédisposition génétique à une pathologie digestive autre que le syndrome de Lynch est suspectée ou envisagée.

³ Si une discordance persiste le cas doit être discuté en centre expert entre cliniciens, anatomopathologistes, biologistes moléculaires et/ou oncogénéticiens.

ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL

/ synthèse

RECOMMANDATION POUR LES ADÉNOCARCINOMES ŒSO-GASTRIQUES

- Il est recommandé **d'évaluer systématiquement le statut MMR tumoral** pour tous les adénocarcinomes œso-gastriques, dès le diagnostic, quels que soient le stade, l'âge et le contexte familial et personnel du patient (**accord d'experts**).

Utilité de l'évaluation du statut MMR tumoral

À visée thérapeutique

- Pour les adénocarcinomes œso-gastriques **non métastatiques**, il est recommandé d'évaluer le statut MMR tumoral, compte tenu de son impact pronostique et thérapeutique (réalisation ou non d'une chimiothérapie adjuvante ou inclusion dans des essais d'immunothérapie) (**grade B**).

Remarque : afin que ce résultat soit disponible rapidement pour le choix thérapeutique, il est possible d'évaluer systématiquement le statut MMR tumoral sur la biopsie diagnostique ou la pièce opératoire en l'absence de traitement néoadjuvant.

- Dans les adénocarcinomes œso-gastriques **de stade IV**, il est recommandé d'évaluer systématiquement le statut MMR tumoral, compte tenu de la fréquence de l'instabilité microsatellitaire et des possibilités d'inclusion dans des essais d'immunothérapie (**grade A**).

À visée oncogénétique

- Une évaluation du statut MMR tumoral est recommandée en cas d'âge précoce de survenue d'un adénocarcinome œso-gastrique et/ou d'antécédent personnel et/ou familial évocateur(s) d'un syndrome de Lynch (**grade A**). Néanmoins, compte tenu des impacts thérapeutiques potentiels liés à l'immunothérapie, **une évaluation systématique du statut MMR tumoral** peut être recommandée en pratique (**grade C**).

Spécificités techniques

Pour les adénocarcinomes œso-gastriques, les deux méthodes (MMR-IHC avec les anticorps dirigés contre les quatre protéines MMR et MSI en PCR) semblent être équivalentes. Toutefois, l'IHC permet une analyse rapide, sur du matériel biopsique de petite taille et peut être combinée avec l'analyse systématique d'autres statuts en IHC (HER2...).

- Il est recommandé d'utiliser l'IHC en première intention pour évaluer le statut MMR tumoral dans les adénocarcinomes œso-gastriques (**accord d'experts**).

La séquence de réalisation des tests somatiques pour évaluer le statut MMR tumoral et son origine (somatique ou probablement constitutionnelle), détaillée dans les chapitres 3 et 4, ainsi que les catégories de patients à orienter vers une consultation d'oncogénétique, détaillées dans le chapitre 5, sont résumées dans l'algorithme ci-contre.

RECOMMANDATIONS POUR LES ADÉNOCARCINOMES DE L'INTESTIN GRÊLE

À visée thérapeutique

- Il est recommandé de considérer l'évaluation du statut MMR dans les adénocarcinomes de l'intestin grêle métastatiques chimiorésistants dans le cadre d'essais d'immunothérapie (grade A).

À visée oncogénétique

- Pour tous les adénocarcinomes de l'intestin grêle (duodénum, jéjunum, iléon), **une évaluation systématique du statut MMR tumoral** est recommandée, quels que soient le stade, l'âge et le contexte familial et personnel du patient (grade C).

RECOMMANDATIONS POUR LES AUTRES CANCERS DIGESTIFS

À visée thérapeutique

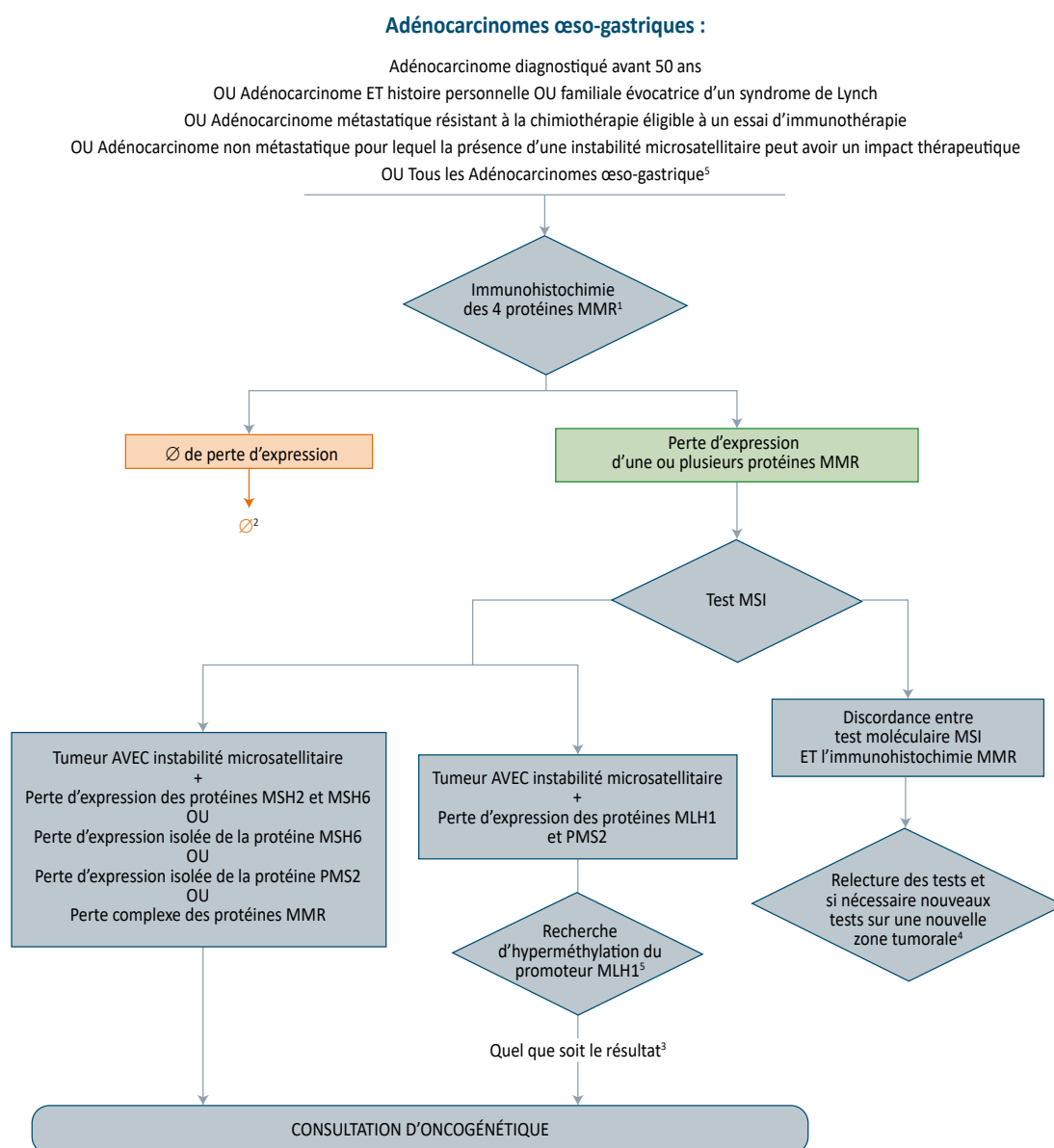
- Il est recommandé de considérer l'évaluation du statut MMR dans les autres adénocarcinomes digestifs métastatiques chimiorésistants dans le cadre d'essais d'immunothérapie (grade A).

À visée oncogénétique

- Pour les autres cancers digestifs, **une évaluation systématique du statut MMR tumoral** n'est pas recommandée à visée oncogénétique mais l'évaluation du statut MMR tumoral à visée oncogénétique est recommandée, sur justification d'un contexte personnel et/ou familial évocateur d'un syndrome de Lynch (grade B).

ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL / synthèse

Figure 4 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les adénocarcinomes œso-gastriques



¹ En cas de forte suspicion de syndrome de Lynch ou pour les patients métastatiques potentiellement éligibles à un essai d'immunothérapie, les 2 tests moléculaire et immunohistochimique doivent être réalisés d'emblée. Une stratégie d'analyse combinée des deux techniques d'emblée est également possible. L'IHC est privilégiée en première intention compte tenu du matériel biopsique de petite taille et de la nécessité de réaliser d'autres potentiels marqueurs IHC.

² Un résultat qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux, particulièrement lorsqu'une prédisposition génétique à une pathologie digestive autre que le syndrome de Lynch est suspectée ou envisagée.

³ Le résultat de la recherche d'hyperméthylation du promoteur du test MLH1 sera pris en compte par l'oncogénéticien pour la décision de la suite de la prise en charge.

⁴ Si une discordance persiste le cas doit être discuté en centre expert entre cliniciens, anatomopathologistes, biologistes moléculaires et/ou oncogénéticiens.

⁵ Avis d'expert.

● Indications d'évaluation du statut MMR tumoral dans les cancers gynécologiques

RECOMMANDATIONS POUR LES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE

- Une **évaluation systématique du statut MMR tumoral** est recommandée dès le diagnostic pour tout cancer de l'endomètre, quels que soient le stade, l'âge et le contexte personnel et familial du patient (**grade A**).

Utilité de l'évaluation du statut MMR tumoral

À visée thérapeutique

- L'évaluation combinée du statut MMR tumoral avec les autres critères de la classification Promise (immunohistochimie TP53, mutation *POLE*) est recommandée dans tous les cancers de l'endomètre, spécialement les tumeurs endométrioïdes de haut grade pour faciliter l'identification des tumeurs « serous-like » (de pronostic sombre) et discuter un traitement adjuvant (**grade B**).
- Si le statut n'a pas été recherché précédemment, l'évaluation du statut MMR tumoral est recommandée dans le cancer de l'endomètre en rechute ou avancé pour évaluer l'éligibilité à une immunothérapie (**grade B**).

À visée oncogénétique

- Une **évaluation systématique du statut MMR tumoral** est recommandée pour tout cancer de l'endomètre compte tenu de son intérêt dans l'identification des patients potentiellement atteints du syndrome de Lynch (**grade A**).

Spécificités techniques

- Il est recommandé d'évaluer le statut MMR tumoral par **IHC, avec les anticorps dirigés contre les quatre protéines MMR**, en première intention dans les cancers de l'endomètre (**grade B**).
- En cas de statut **dMMR-IHC ou de résultat équivoque** (douteux), l'évaluation du statut MMR tumoral **en biologie moléculaire** est recommandée avant l'orientation vers une consultation d'oncogénétique ou la prescription d'une immunothérapie (**grade B**).
- En cas de forte suspicion de syndrome de Lynch, il est recommandé de réaliser d'emblée les 2 tests moléculaires (PCR) et immunohistochimique (**grade B**).
- Si une discordance persiste après les tests moléculaires et immunohistochimiques, il est recommandé de discuter le cas en centre expert, entre cliniciens, anatomopathologistes, biologistes moléculaires et/ou oncogénéticiens (**accord d'experts**).

Orientation vers une consultation d'oncogénétique

- Pour le clinicien, il est recommandé d'interpréter un résultat de test MMR tumoral qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch en fonction des données cliniques de la patiente et de ses antécédents familiaux, particulièrement lorsqu'une prédisposition génétique au cancer de l'endomètre autre que le syndrome de Lynch est suspectée ou envisagée. Une consultation d'oncogénétique doit alors être proposée à la patiente (**accord d'experts**).

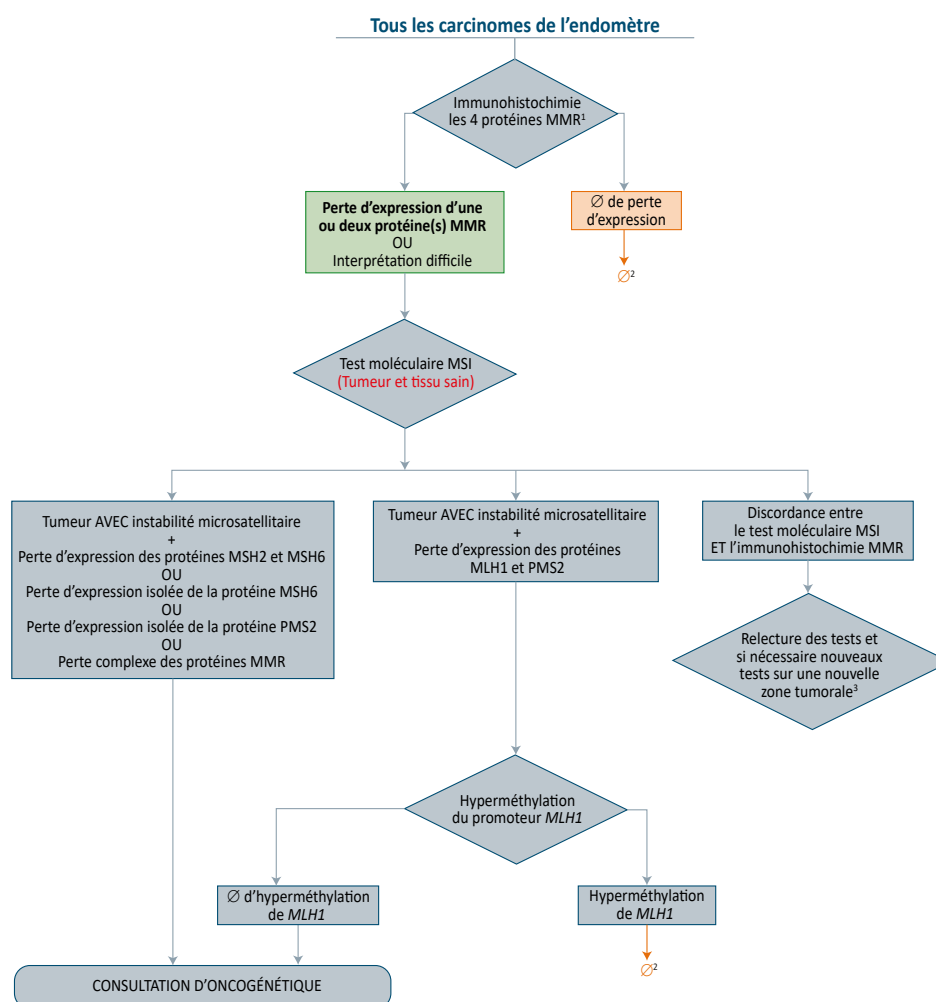
ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL

/ synthèse

- La recherche d'une hyperméthylation du promoteur de *MLH1* est recommandée en cas de perte d'expression de *MLH1* avant d'envisager une consultation d'oncogénétique afin de discriminer les cancers liés au syndrome de Lynch et les cancers sporadiques (grade A).

La séquence de réalisation des tests somatiques pour évaluer le statut MMR tumoral et son origine (somatique ou probablement constitutionnelle), détaillée dans les chapitres 3 et 4, ainsi que les catégories de patients à orienter vers une consultation d'oncogénétique, détaillées dans le chapitre 5, sont résumées dans l'algorithme ci-dessous.

Figure 5 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les cancers de l'endomètre



¹ En cas de forte suspicion de syndrome de Lynch, les 2 tests moléculaire et immunohistochimique doivent être réalisés d'emblée. Une stratégie d'analyse combinée des deux techniques d'emblée est également possible.

² Un résultat qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux, particulièrement lorsqu'une prédisposition génétique au cancer de l'endomètre autre que le syndrome de Lynch est suspectée ou envisagée.

³ Si une discordance persiste le cas doit être discuté en centre expert entre cliniciens, anatomopathologistes, biologistes moléculaires et/ou oncogénéticiens.

RECOMMANDATIONS POUR LES CANCERS DE L'OVAIRE

À visée oncogénétique et thérapeutique

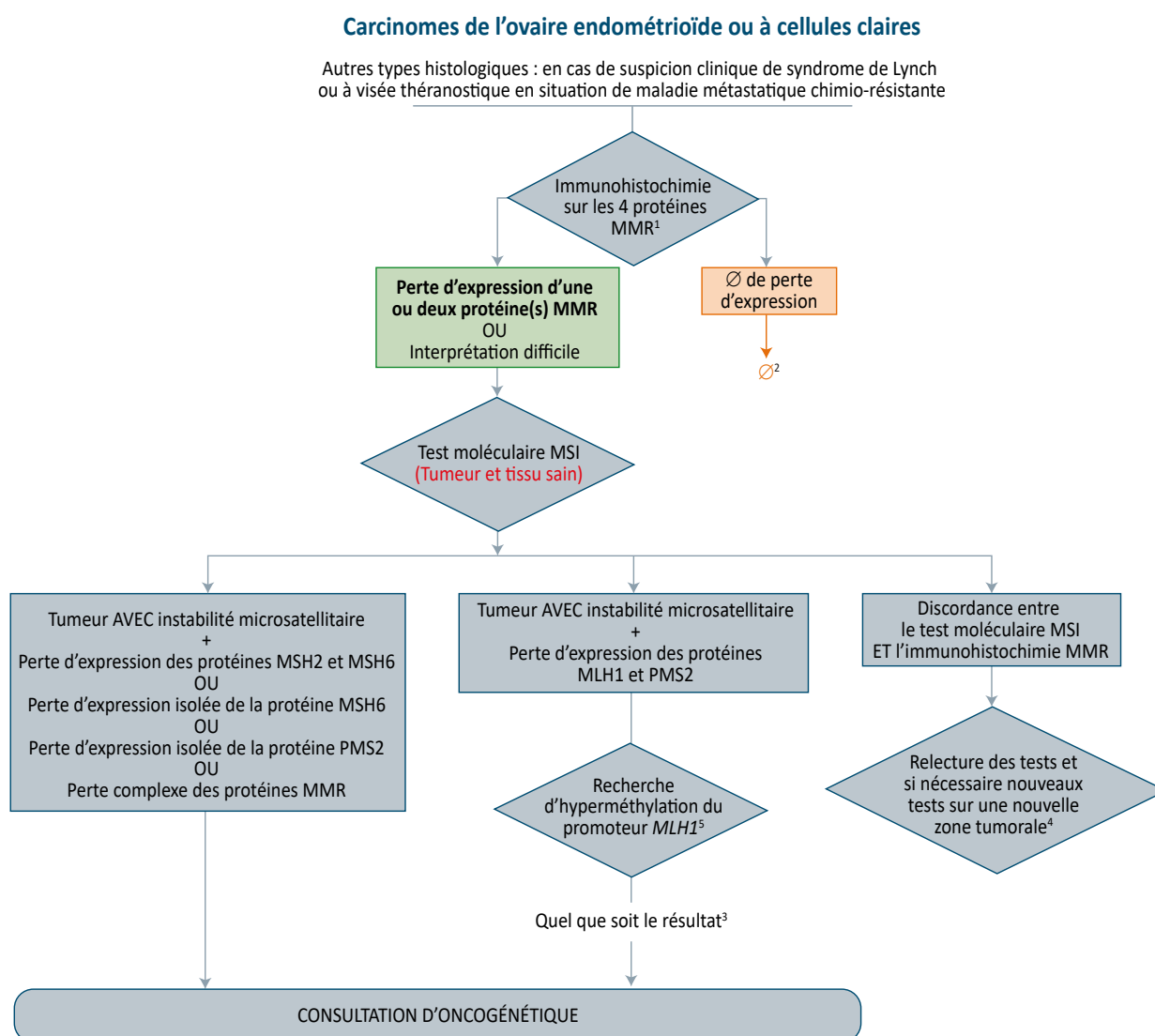
- Il est recommandé **d'évaluer systématiquement le statut MMR tumoral** dans les **carcinomes endométrioides ou à cellules claires**, quels que soient le stade, l'âge et le contexte familial et personnel du patient, afin d'identifier les patients potentiellement atteints du syndrome de Lynch et d'évaluer l'éligibilité à un essai clinique d'immunothérapie existant dans les formes métastatiques résistantes aux traitements usuels (**grade B**).
- Dans les **carcinomes de l'ovaire non endométrioides ou non à cellules claires**, il n'est pas recommandé d'évaluer le statut MMR tumoral systématiquement mais **cette évaluation est recommandée dans un contexte évocateur de syndrome de Lynch** et pour évaluer **l'éligibilité à des essais cliniques d'immunothérapie** existant dans les formes métastatiques résistantes aux traitements usuels (**accord d'experts**).

Spécificités techniques

- Il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une technique plutôt qu'une autre (IHC ou biologie moléculaire) pour évaluer le statut MMR tumoral en première intention (**accord d'experts**).

La séquence de réalisation des tests somatiques pour évaluer le statut MMR tumoral et son origine (somatique ou probablement constitutionnelle), détaillée dans les chapitres 3 et 4, ainsi que les catégories de patients à orienter vers une consultation d'oncogénétique, détaillées dans le chapitre 5, sont résumées dans l'algorithme ci-dessous.

Figure 6 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les cancers de l'ovaire



¹ En cas de forte suspicion de syndrome de Lynch, les 2 tests moléculaire et immunohistochimique doivent être réalisés d'emblée. Compte tenu du fait que les performances de l'IHC et de la PCR n'ont pas été comparés dans le cancer de l'ovaire, une stratégie d'analyse combinée des deux techniques d'emblée est également possible.

² Un résultat qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux, particulièrement lorsqu'une prédisposition génétique au cancer de l'ovaire autre que le syndrome de Lynch est suspectée ou envisagée.

³ Le résultat de la recherche d'hyperméthylation du promoteur du test MLH1 sera pris en compte par l'oncogénéticien pour la décision de la suite de la prise en charge.

⁴ Si une discordance persiste le cas doit être discuté en centre expert entre cliniciens, anatomopathologistes, biologistes moléculaires et/ou oncogénéticiens.

⁵ Avis d'expert.

● Indications d'évaluation du statut MMR tumoral dans les tumeurs sébacées et autres tumeurs cutanées

RECOMMANDATIONS POUR LES TUMEURS SÉBACÉES ET AUTRES TUMEURS CUTANÉES

À visée oncogénétique

- L'évaluation systématique du statut MMR tumoral est recommandée dans toutes les tumeurs sébacées avec pour but d'identifier les patients potentiellement atteints du syndrome de Muir-Torre – Syndrome de Lynch (SMT-SL) (grade B).

Remarque : en l'état actuel des connaissances, ce statut n'a pas d'impact pronostique ou thérapeutique dans ces tumeurs.

- Il n'est pas recommandé d'utiliser des critères d'âge, de sexe ou de localisation de la tumeur cutanée sébacée pour sélectionner les patients pour lesquels évaluer le statut MMR tumoral (accord d'experts).

Remarque : la topographie périoculaire n'écarte pas l'association avec un SMT-SL, même si celle-ci demeure rare.

- L'évaluation systématique du statut MMR tumoral pour identifier les patients potentiellement atteints du SMT-SL n'est pas recommandée à partir d'une tumeur cutanée non sébacée, même avec différenciation sébacée partielle (accord d'experts).

Spécificités techniques

- Il est recommandé d'utiliser, en première intention, l'immunohistochimie (avec les anticorps dirigés contre les quatre protéines MMR) pour dépister un SMT-SL dans les tumeurs sébacées (adénomes, sébacéomes, carcinomes sébacés, tumeurs sébacées difficiles à classer) (accord d'experts).

- L'évaluation du statut MMR tumoral par immunohistochimie à partir d'un kératoacanthome ou d'une hyperplasie sébacée, n'est pas recommandée du fait du risque important de faux négatifs. Cependant, lorsqu'il s'agit du seul tissu disponible, chez un patient avec une histoire clinique évocatrice de SMT-SL, l'analyse immunohistochimique peut être réalisée, sous réserve qu'un statut pMMR n'exclue pas un SMT-SL (accord d'experts).

- L'évaluation du statut MMR tumoral par immunohistochimie n'est pas recommandée à partir d'une tumeur cutanée non sébacée, même avec différenciation sébacée partielle (accord d'experts).

- La recherche d'une instabilité microsatellitaire peut être réalisée dans les tumeurs sébacées pour identifier les patients potentiellement atteints du syndrome de Muir-Torre, en complément de l'immunohistochimie. Une comparaison avec du tissu sain est alors nécessaire (accord d'experts).

ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL

/ synthèse

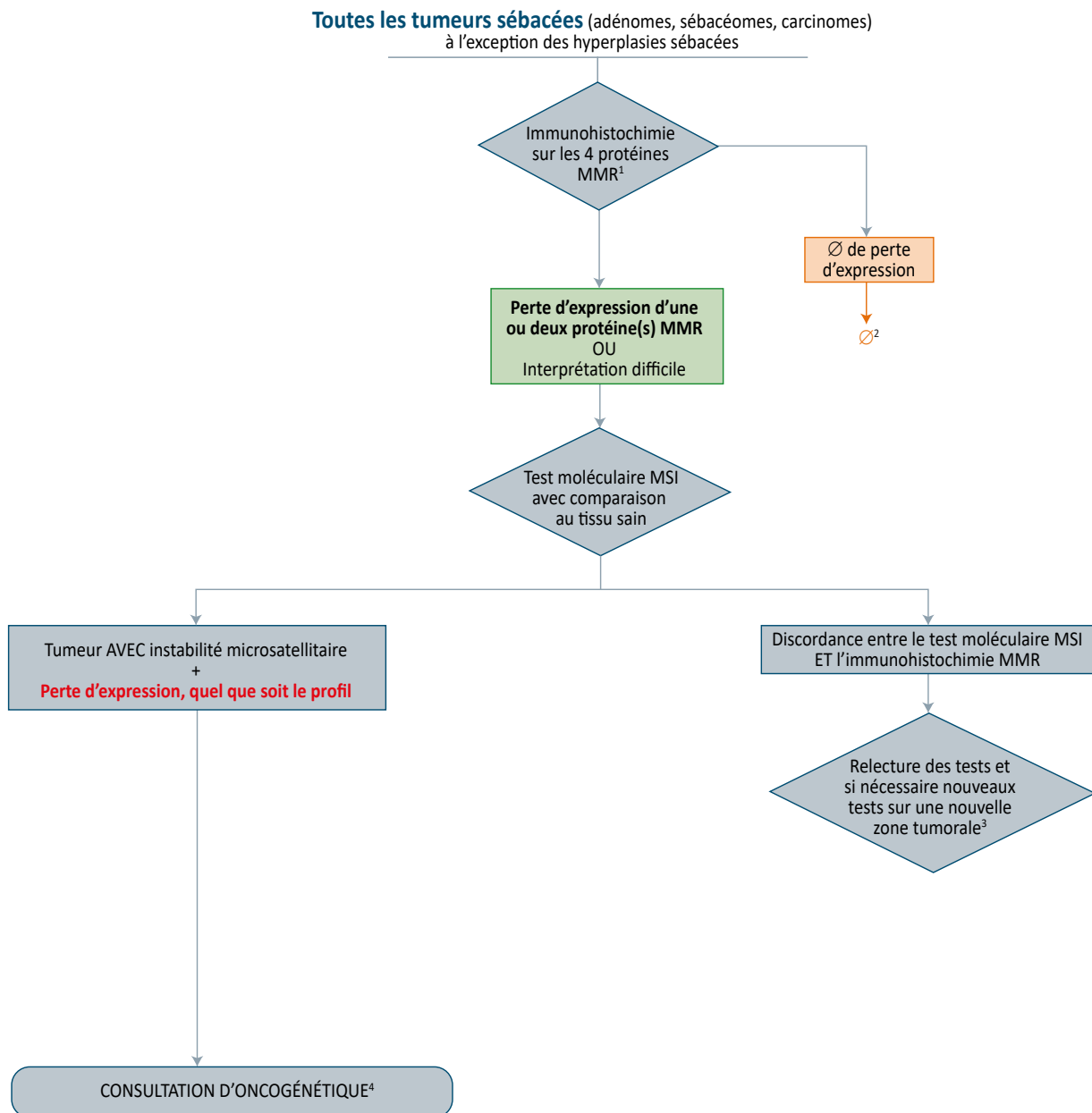
Orientation vers une consultation d'oncogénétique

- Dans le cadre des tumeurs sébacées avec perte combinée de MLH1/PMS2, en l'absence de données suffisantes, il n'est pas recommandé de s'appuyer sur l'hyperméthylation du promoteur de *MLH1* pour affirmer l'origine sporadique de la tumeur (accord d'experts).
- En cas de statut dMMR d'une tumeur sébacée, il est recommandé d'orienter le patient vers une consultation d'oncogénétique afin de discuter d'une éventuelle indication d'analyse génétique constitutionnelle à la recherche d'un syndrome de Lynch selon les données de l'histoire personnelle et familiale (score de la Mayo Clinic) (grade B).
- Il est recommandé d'appliquer les mêmes recommandations aux patients greffés d'organe solide qu'aux autres patients, pour identifier les patients potentiellement atteints du SMT-SL (accord d'experts).

Remarque : le statut dMMR est fréquent dans les tumeurs cutanées sébacées de patients transplantés d'organe solide. Le lien avec un SMT-SL est faible mais possible.

La séquence de réalisation des tests somatiques pour évaluer le statut MMR tumoral et son origine (somatique ou probablement constitutionnelle), détaillée dans les chapitres 3 et 4, ainsi que les catégories de patients à orienter vers une consultation d'oncogénétique, détaillées dans le chapitre 5, sont résumées dans l'algorithme ci-après.

Figure 7 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les tumeurs sébacées



¹ L'immunohistochimie est recommandée en première intention. En cas de forte suspicion de syndrome de Lynch – Syndrome de Muir-Torre les 2 tests moléculaire et immunohistochimique doivent être réalisés d'emblée. Une stratégie d'analyse combinée des deux techniques d'emblée est également possible.

² Un résultat qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch – Syndrome de Muir-Torre doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux.

³ Si une discordance persiste le cas doit être discuté en centre expert entre cliniciens, anatomopathologistes, biologistes moléculaires et/ou oncogénéticiens.

⁴ Une attention particulière sera portée aux patients greffés d'organe solide qui ont fréquemment un phénotype dMMR/MSI sans lien avec un syndrome de Lynch – Syndrome de Muir-Torre.

● Indications d'évaluation du statut MMR tumoral dans les cancers urologiques

RECOMMANDATIONS POUR LES TUMEURS DE LA VOIE EXCRÉTRICE SUPÉRIEURE

À visée oncogénétique

- Dans le cas de tumeurs de la voie excrétrice supérieure, une **évaluation systématique du statut MMR tumoral** est recommandée. Un résultat non en faveur d'un syndrome de Lynch doit être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux (grade C).

Spécificités techniques

Dans les tumeurs de la voie excrétrice supérieure, la sensibilité de l'immunohistochimie avec les anticorps dirigés contre les quatre protéines MMR (mais pas sa spécificité) paraît meilleure que celle des techniques de biologie moléculaire.

- Dans les tumeurs de la voie excrétrice supérieure, l'évaluation du statut MMR tumoral en immunohistochimie avec les anticorps dirigés contre les quatre protéines MMR est recommandée en première intention (accord d'experts).
- Dans les tumeurs de la voie excrétrice supérieure, une recherche d'instabilité microsatellitaire est recommandée pour toute tumeur de statut dMMR-IHC et pour tout marquage équivoque/douteux. Une comparaison avec du tissu sain est nécessaire (grade C).

Orientation vers une consultation d'oncogénétique

- Dans les tumeurs de la voie excrétrice supérieure, il est recommandé d'orienter vers une consultation d'oncogénétique tous les cas dMMR, ainsi que les cas discordants (grade B).

La séquence de réalisation des tests somatiques pour évaluer le statut MMR tumoral et son origine (somatique ou probablement constitutionnelle), détaillée dans les chapitres 3 et 4, ainsi que les catégories de patients à orienter vers une consultation d'oncogénétique, détaillées dans le chapitre 5, sont résumées dans l'algorithme ci-après (figure 8).

RECOMMANDATIONS POUR LES CANCERS DE LA PROSTATE

À visée oncogénétique et thérapeutique

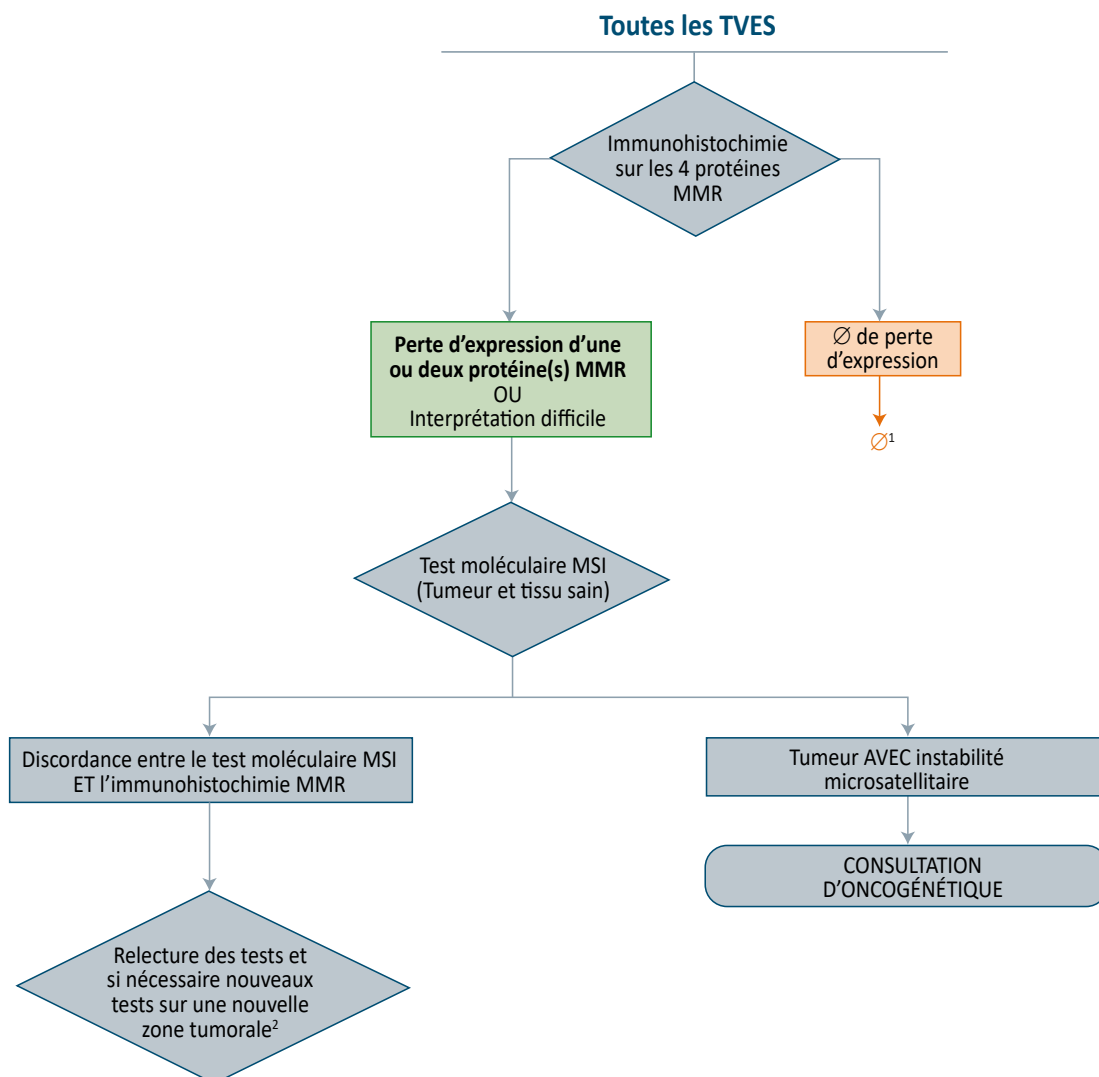
- Une évaluation du statut MMR tumoral est recommandée en cas de cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration, pouvant justifier d'un protocole d'immunothérapie ou s'il existe des critères faisant suspecter un syndrome de Lynch (grade B).

Spécificités techniques

- Dans ces cancers de la prostate, il est recommandé d'évaluer le statut MMR tumoral en première intention par immunohistochimie. En cas de statut dMMR en IHC ou équivoque ou non interprétable, il est recommandé de réaliser une analyse en biologie moléculaire par technique PCR et/ou NGS pour rechercher une instabilité microsatellitaire. Si une discordance persiste après les tests moléculaires et immunohistochimiques, le cas doit être discuté en centre expert entre cliniciens, anatomopathologistes, biologistes moléculaires et/ou oncogénéticiens (grade C).

La séquence de réalisation des tests somatiques pour évaluer le statut MMR tumoral et son origine (somatique ou probablement constitutionnelle), détaillée dans les chapitres 3 et 4, ainsi que les catégories de patients à orienter vers une consultation d'oncogénétique, détaillées dans le chapitre 5, sont résumées dans l'algorithme ci-après (figure 9).

Figure 8 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les tumeurs de la voie excrétrice supérieure

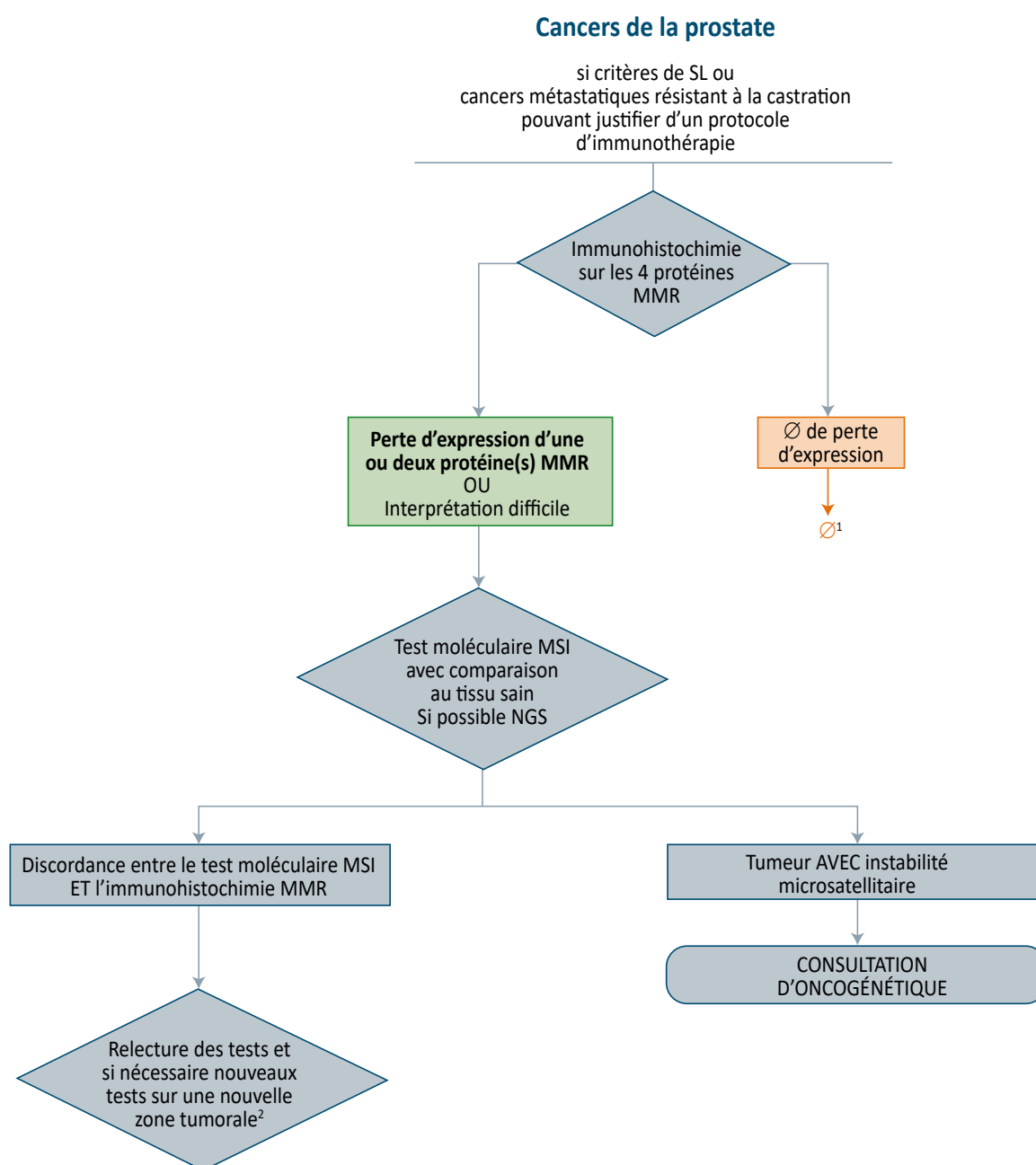


¹ Un résultat qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux, particulièrement lorsqu'une prédisposition génétique au cancer autre que le syndrome de Lynch est suspectée ou envisagée.

² Si une discordance persiste le cas doit être discuté en centre expert entre cliniciens, anatomopathologistes, biologistes moléculaires et/ou oncogénéticiens.

ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL / synthèse

Figure 9 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les cancers de la prostate



¹ Un résultat qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux, particulièrement lorsqu'une prédisposition génétique au cancer autre que le syndrome de Lynch est suspectée ou envisagée.

² Si une discordance persiste le cas doit être discuté en centre expert entre cliniciens, anatomopathologistes, biologistes moléculaires et/ou oncogénéticiens.

● Indications d'évaluation du statut MMR tumoral dans les tumeurs cérébrales primitives

RECOMMANDATIONS POUR LES TUMEURS CÉRÉBRALES PRIMITIVES

À visée oncogénétique

- Compte tenu de la faible prévalence des tumeurs cérébrales dMMR avant traitement (1 % dans les gliomes) et des techniques actuelles, il n'est pas recommandé d'évaluer systématiquement le statut MMR dans ces tumeurs (grade B).
- L'évaluation du statut MMR tumoral est recommandée pour les gliomes, en fonction de critères cliniques évocateurs d'un syndrome de Lynch ou CMMRD, histologiques ou moléculaires (grade B).
- Les données épidémiologiques sur la déficience du système MMR sont très limitées dans les tumeurs cérébrales autres que les gliomes et ne permettent pas de faire de recommandations (accord d'experts).

RECOMMANDATIONS POUR LES GLIOMES

À visée oncogénétique

- **Avant traitement**, il est recommandé d'évaluer le statut MMR tumoral dans tous les gliomes de haut grade au diagnostic initial, pour les tumeurs *IDH* mutée avant 25 ans et les tumeurs *IDH* normale avant 40 ans (accord d'experts).

Remarque : cette recherche permet de détecter la grande majorité des cas CMMRD et la moitié des cas de syndrome de Lynch.

- La détection de gliomes dMMR associés au CMMRD ou au syndrome de Lynch chez les **patients les plus âgés** (après 40 ans pour les *IDH* normaux, après 25 ans pour les *IDH* mutés) est recommandée sur des critères cliniques (signes cliniques de CMMRD ou antécédents personnels ou familiaux évocateurs de syndrome de Lynch/CMMRD), histologiques (cellules géantes) ou moléculaires (hypermutation, statut *IDH* normal ATRX perdu) (accord d'experts).

À visée thérapeutique

- Pour les patients atteints de gliomes en récurrence **après traitement par témozolomide (TMZ)**, une évaluation systématique du statut MMR secondaire n'est pas recommandée. Cette évaluation peut être faite à la demande du clinicien pour des situations particulières (reprise du TMZ, essais thérapeutiques) (accord d'experts).
- Pour les patients en récurrence de gliomes, il n'est pas recommandé de réaliser une nouvelle biopsie uniquement pour évaluer le statut MMR tumoral en soins courants, dans l'état actuel des connaissances. L'indication d'un tel geste doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas, en réunion de concertation pluridisciplinaire, en fonction des éventuels diagnostics différentiels envisagés, de la faisabilité du geste et des possibilités locales de traitement si la récurrence est confirmée (accord d'experts).

Spécificités techniques des tumeurs cérébrales

- Dans les tumeurs cérébrales, les recommandations techniques pour réaliser un test MMR tumoral sont :
 - de ne pas utiliser la PCR NCI-Pentaplex ;

ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL

/ synthèse

- d'utiliser l'immunohistochimie avec les anticorps dirigés contre les quatre protéines MMR et des témoins externes sur lame ;
- de compléter l'immunohistochimie par une autre technique lorsque celle-ci est disponible et que le contexte est évocateur de déficience du système MMR. Ces analyses peuvent être la charge mutationnelle, le séquençage des gènes MMR, les signatures mutationnelles (grade B).

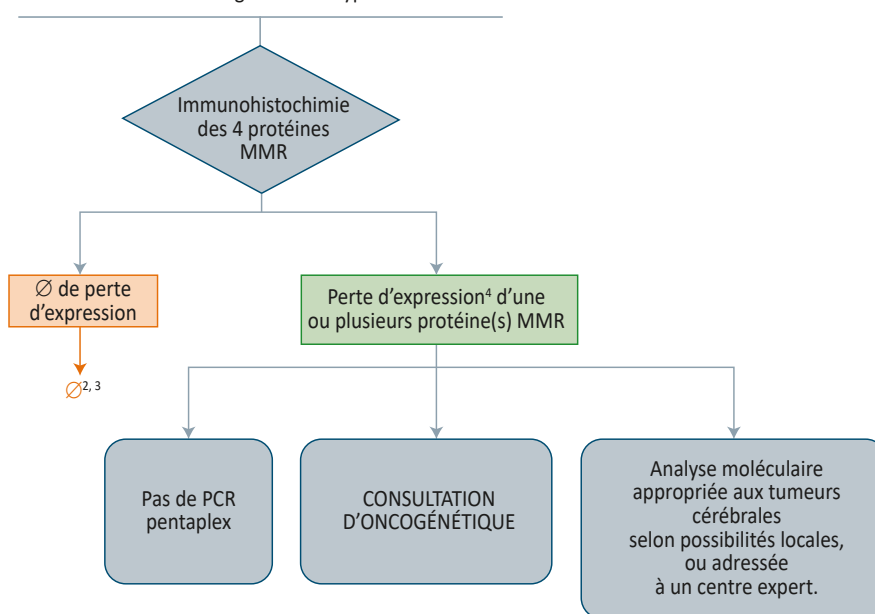
Remarque : la PCR NCI-Pentaplex est peu sensible pour l'analyse des tumeurs cérébrales

La séquence de réalisation des tests somatiques pour évaluer le statut MMR tumoral et son origine (somatique ou probablement constitutionnelle), détaillée dans les chapitres 3 et 4, ainsi que les catégories de patients à orienter vers une consultation d'oncogénétique, détaillées dans le chapitre 5, sont résumées dans l'algorithme ci-dessous.

Figure 10 : Cascade de réalisation des tests somatiques et indication de consultation d'oncogénétique pour les tumeurs cérébrales

Test somatique MMR des tumeurs cérébrales dans le but d'une recherche de syndrome de Lynch ou CMMRD

Gliome de haut grade IDH normal, ATRX perdu en dehors de la NF1¹ à tout âge
 OU Gliome diffus de haut grade IDH normal avant 40 ans
 OU Gliome diffus de haut grade IDH muté avant 25 ans
 OU Gliome de haut grade avec hypermutation



¹ La NF1 partage avec le syndrome CMMRD des signes cliniques (ex. : tâches café au lait), et des paramètres histomoléculaires (gliomes de haut grade IDH normal ATRX perdu). Si la NF1 n'est pas certaine, la recherche de déficience MMR est souhaitable.

² En cas de forte suspicion de syndrome de Lynch/CMMRD, une analyse moléculaire appropriée aux tumeurs cérébrales (excluant PCR pentaplex) peut être effectuée selon les possibilités locales ou dans un centre expert car il existe des cas de déficience MMR sans perte d'expression immunohistochimique.

³ Un résultat qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch ou CMMRD doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux. Une prédisposition génétique à une pathologie cérébrale autre que le syndrome de Lynch/CMMRD est suspectée ou envisagée.

⁴ Si la perte d'expression est observée sur une récurrence après témozolomide, il peut s'agir d'une déficience MMR acquise au cours du traitement et donc sans lien avec un syndrome de prédisposition. Il est préférable d'effectuer le test somatique MMR sur la tumeur initiale avec traitement par témozolomide.

● Indications d'évaluation du statut MMR tumoral dans les autres cancers

Pour les cancers qui n'ont pas été décrits dans le reste du document, une évaluation systématique du statut MMR tumoral à visée oncogénétique n'est pas efficace, mais l'évaluation du statut MMR tumoral à visée oncogénétique doit être demandée sur justification d'un contexte personnel et/ou familial évocateur d'un syndrome de Lynch.

RECOMMANDATIONS POUR LES CANCERS ET TUMEURS AUTRES QUE COLORECTALES, GASTRIQUES, DE L'INTESTIN GRÊLE, DE L'ENDOMÈTRE, SÉBACÉES ET DE LA VOIE EXCRÉTRICE SUPÉRIEURE

- Dans ces cancers et tumeurs, une évaluation systématique du statut MMR tumoral à visée oncogénétique n'est pas recommandée : l'évaluation du statut MMR tumoral à visée oncogénétique est recommandée sur justification d'un contexte personnel et/ou familial évocateur d'un syndrome de Lynch (grade B).

6 ■ INDICATIONS DE CONSULTATION ONCOGÉNÉTIQUE APRÈS IDENTIFICATION D'UN STATUT DMMR TUMORAL

Toute identification d'une tumeur de statut dMMR doit conduire à s'interroger sur l'indication d'une consultation d'oncogénétique.

● **Précriblage tumoral des cancers dMMR via la recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* et de la mutation *BRAF V600E* avant la consultation d'oncogénétique**

La valeur prédictive de l'origine sporadique ou familiale du caractère dMMR de l'hyperméthylation du promoteur de *MLH1* et de la mutation V600E de *BRAF* est différente selon les localisations.

Cancers colorectaux et cancers de l'endomètre dMMR

- Il est recommandé d'orienter vers une consultation d'oncogénétique tous les patients avec un cancer colorectal dMMR, sauf ceux avec une perte d'expression *MLH1-PMS2* et une méthylation du promoteur de *MLH1* ou une mutation *BRAF V600E* (grade A).
- Il est recommandé d'orienter vers une consultation d'oncogénétique toutes les patientes avec un cancer de l'endomètre dMMR, sauf celles avec une perte d'expression *MLH1-PMS2* et une méthylation du promoteur de *MLH1* (grade A).
- Pour les cancers colorectaux (CCR) et les cancers de l'endomètre : l'identification d'un statut tumoral dMMR avec extinction *MLH1-PMS2* et hyperméthylation du promoteur de *MLH1* (et/ou avec mutation *BRAF V600E* uniquement dans le cas des CCR) est très en faveur du caractère sporadique du statut dMMR. Sauf contexte personnel ou familial évocateur, il n'est pas recommandé d'orienter ces patients vers une consultation d'oncogénétique (grade A).

Cancers gastriques, ovariens et duodéno-ampullaires dMMR

- Il est recommandé d'orienter vers une consultation d'oncogénétique tous les patients avec cancers gastriques, ovariens et duodéno-ampullaires dMMR avec extinction *MLH1-PMS2*, quel que soit le statut de méthylation du promoteur de *MLH1* (grade B).

Remarque 1 : les données disponibles restant encore trop limitées pour les cancers gastriques, ovariens et duodéno-ampullaires dMMR avec extinction *MLH1-PMS2*, la présence d'une hyperméthylation du promoteur de *MLH1* ne permet pas d'affirmer l'origine sporadique du caractère dMMR.

Remarque 2 : la recherche d'hyperméthylation du promoteur de *MLH1* peut être réalisée pour les cancers gastriques, ovariens et duodéno-ampullaires dMMR avec extinction *MLH1-PMS2*. Son résultat sera pris en compte par l'oncogénéticien pour les soins du patient.

● Cancers dMMR du spectre du syndrome de Lynch, hors CCR et cancer de l'endomètre avec hyperméthylation du promoteur MLH1 (et/ou avec mutation BRAF V600E dans le cas des CCR)

Le profil sporadique du caractère dMMR ne peut écarter un syndrome de Lynch que pour les cas de cancers colorectaux (CCR) ou cancers de l'endomètre avec perte d'expression de MLH1-PMS2 et hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* (et/ou mutation *BRAF* pour les CCR).

- Il est recommandé d'orienter vers une consultation d'oncogénétique les patients pour tout type tumoral dMMR autre que CCR ou cancer de l'endomètre avec perte d'expression de MLH1-PMS2 et hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* (et/ou mutation *BRAF* pour les CCR) (grade C).
- Actuellement, pour toute tumeur dMMR, hors du spectre du syndrome de Lynch et des tumeurs sébacées, l'identification par séquençage de nouvelle génération d'une inactivation tumorale biallélique de gènes MMR n'est pas validée pour permettre d'affirmer l'origine sporadique du caractère dMMR. Il est donc recommandé d'orienter ces patients vers une consultation d'oncogénétique (grade B).

● Découverte incidente de mutations tumorales de gènes du système MMR par NGS

- Une vérification du statut dMMR par les techniques de référence (IHC et statut microsatellitaire en biologie moléculaire) est recommandée dans le cas d'identification de mutation(s) des gènes du système MMR sur un échantillon tumoral par NGS, avant d'orienter les patients vers une consultation d'oncogénétique (accord d'experts).

● Cancers pMMR

- En l'absence d'une déficience tumorale du système MMR, dans un contexte clinique personnel et/ou familial évocateur d'une prédisposition génétique à une pathologie autre que le syndrome de Lynch, il est recommandé d'orienter le patient vers une consultation d'oncogénétique (accord d'experts).

● Cancers sans test MMR tumoral disponible

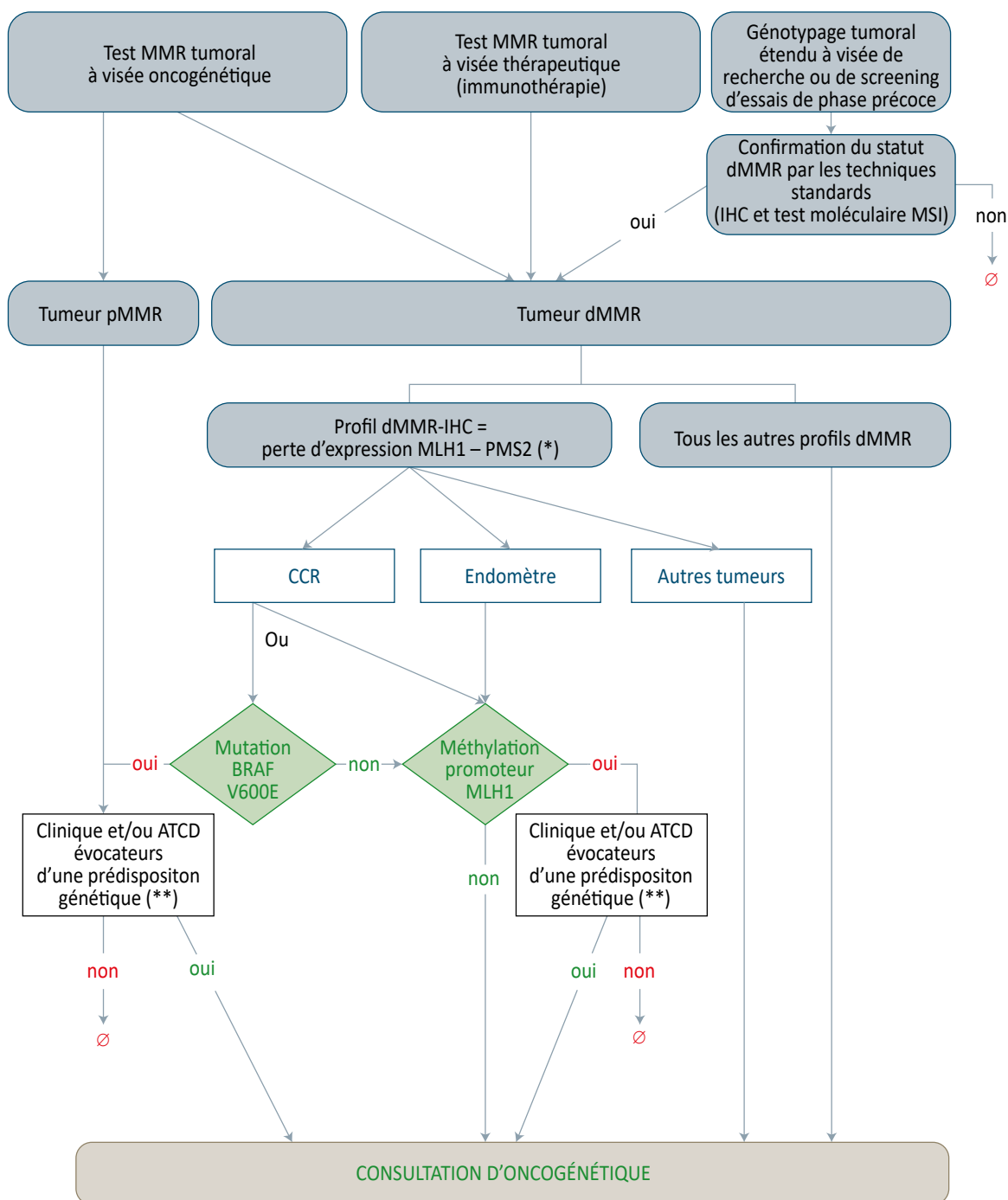
- Dans une situation personnelle et/ou familiale évocatrice de la présence d'un syndrome de Lynch mais où aucun échantillon de tumeur n'est disponible pour l'analyse, il est recommandé d'orienter le patient vers une consultation d'oncogénétique (accord d'experts).

● Indication de consultation d'oncogénétique

La figure suivante résume l'arbre décisionnel pour l'orientation des patients en consultation d'oncogénétique selon le statut MMR tumoral et les résultats des éventuels tests complémentaires.

ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL / synthèse

Figure 11 : Algorithme de décision d'orientation d'un patient vers une consultation d'oncogénétique



(*) : Perte d'expression MLH1 et PMS2 ou perte d'expression PMS2 et forte diminution d'expression de MLH1.

(**) : Agrégation de cancers du spectre du SL au sein d'une même branche familiale, précocité de la survenue du/des cancer(s), présence des cancers multiples, synchrones ou métachrones.

MÉTHODOLOGIE D'ÉLABORATION

● Matériel et Méthode

Méthodologie

La méthodologie choisie est celle du consensus formalisé avec processus de type Delphi allégé (Haute Autorité de Santé, 2010). Elle s'appuie sur :

- un **promoteur** : l'INCa ;
- un **coordonnateur scientifique** : Pr Janick Selves (désignée par ses pairs) ;
- un **groupe de rédacteurs** : ce groupe a défini les termes des questions et a rédigé le document ;
- un **groupe de relecteurs** : il a été impliqué dans deux phases : la phase de cotation et la phase de relecture.

Il s'agit, par ailleurs, d'une méthode mixte s'appuyant à la fois sur :

- une revue exhaustive de la littérature. Les équations de recherche ont été définies par les experts et précisées pour chaque question dans le document complet ;
- l'avis argumenté des experts.

Modalités de constitution des groupes de rédacteurs et de relecteurs

Les membres de ces groupes sont des professionnels concernés dans leur pratique par la problématique et souhaitant contribuer à cette expertise.

Ils sont composés d'anatomopathologistes, de biologistes ou pathologistes moléculaires et d'oncologues spécialistes des cancers digestifs, gynécologiques, urologiques, dermatologiques et neurologiques, d'hépatogastro-entérologues et d'oncogénéticiens ; ces spécialités étant les plus concernées par la réalisation des tests MMR.

● Rédacteurs

La participation des membres du groupe, experts dans leur domaine, a été proposée par le coordonnateur et les sociétés savantes correspondantes : la Société française de pathologie, le Groupe francophone de cytogénomique oncologique, l'Association française d'assurance qualité en anatomie pathologique, l'association Arcagy-Gineco, le groupe coopératif en oncologie gynécologique, le comité de cancérologie de l'association française d'urologie, l'intergroupe onco-urologie, la Fédération francophone de cancérologie digestive et la société française de dermatologie.

- **Coordonnateur** : Pr Janick Selves, CHU de Toulouse
- **Biologistes et pathologistes moléculaires / Anatomopathologistes**
 - Pr Frédéric BIBEAU, CHU de Caen
 - Pr Marie Pierre BUISINE, CHU de Lille
 - Pr Alex DUVAL, Hôpital Saint Antoine, AP-HP ; INSERM
 - Dr Éric FROUIN, CHU de Poitiers
 - Dr Étienne ROULEAU, Gustave Roussy
 - Pr Janick SELVES, CHU Toulouse
 - Pr Magali SVRCEK, Hôpital Saint Antoine, AP-HP

ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL

/ synthèse

- **Spécialistes d'organe / oncologues médicaux**

Oncologue digestif :

Pr Rosine GUIMBAUD, CHU de Toulouse

Pr David TOUGERON, CHU de Poitiers

Oncologue gynécologue :

Pr Jérôme ALEXANDRE, Hôpital Cochin, AP-HP

Neuropathologiste :

Dr Franck BIELLE, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP

Oncologue Urologue :

Pr Olivier CUSSENOT, Hôpital Tenon, AP-HP

Dermato-pathologiste :

Dr Éric FROUIN, CHU de Poitiers

- **Oncogénétique :**

Pr Rosine GUIMBAUD, CHU de Toulouse

Pr David TOUGERON, CHU de Poitiers

Pr Marie Pierre BUISINE, CHU de Lille

- **Relecteurs**

Les sociétés savantes suivantes ont été sollicitées pour proposer des experts connaissant le sujet, soit « experts reconnus », soit « pratique quotidienne dans le domaine, », devant faire partie du secteur public (CHU, CHG, CLCC) et du secteur libéral : la Société française de pathologie, le Groupe francophone de cytogénomique oncologique, l'Association française d'assurance qualité en anatomie pathologique, le Groupe génétique et cancer, le GERCOR, la Fédération francophone en cancérologie digestive, le groupe UNICANCER GI pour les cancers digestifs, l'association Arcagy-Gineco, la Société française d'oncologie gynécologique, la société française de dermatologie, la société française de neuropathologie, l'association des neuro-oncologues d'expression française, le comité de cancérologie de l'association française d'urologie et l'intergroupe onco-urologie.

Les membres de ce groupe n'ont pas fait partie du groupe de rédacteurs.

BERTHET Pascaline, Oncologie, oncogénétique, Centre François Baclesse, Caen

BOSSARD Céline, Anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Nantes

BOUSSEMART Lise, Oncodermatologie, CHU de Nantes

CABARET Odile, Génétique, Gustave Roussy, Villejuif

CERVERA Pascale, Pathologiste moléculaire, Hôpital Saint Antoine, AP-HP

COHEN Romain, Oncologie médicale, Mayo Clinic, États-Unis

COMPERAT Éva, Anatomie et cytologie pathologiques, Hôpital Tenon, AP-HP

DHOOGÉ Marion, Gastroentérologie, Oncogénétique, Oncologie digestive, Hôpital Cochin, AP-HP

LAGORCE Christine, Anatomie et cytologie pathologiques, HEGP, AP-HP

LAVOINE Éric, Anatomie et cytologie pathologiques, IHP group, Angers

LEARY Alexandra, Gynécologie, Gustave Roussy, Villejuif

LEROY Karen, Biologiste, Hôpital Cochin, AP-HP

LORTHOLARY Alain, Oncologue et oncogénéticien, Hôpital privé du Confluent, Nantes

NAÏBO Pierre, Oncogénétique, Centre Léon Bérard, Lyon

OLLIVAUD Laurence, Oncodermatologie, Libéral, Charenton

REMENIERAS Audrey, Oncogénétique, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

ROUPRET Morgan, Urologie, La Pitié Salpêtrière, AP-HP

SAMALIN Emmanuelle, Oncologie digestive, Institut du Cancer de Montpellier

TOUAT Mehdi, Neuro-oncologie, La Pitié Salpêtrière, AP-HP

VALMARY-DEGANO Séverine, Anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Grenoble

WANG Qing, Biologie moléculaire, Oncogénétique, Centre Léon Bérard, Lyon

Déroulement du travail

- 1^{er} temps : le **groupe de rédacteurs** a défini les questions à poser et a réparti les tâches de rédaction à chaque membre (1 à 3 rédacteurs par question) ;
- 2^e temps : chaque membre a fait la recherche bibliographique sur la question qui lui a été attribuée et a rédigé cette question ;
- 3^e temps : le **groupe de rédacteurs** a rédigé un premier document martyr avec les propositions de recommandations : ce document a été discuté et validé lors de réunions en visioconférence ;
- 4^e temps : les professionnels du **groupe de relecteurs** ont donné leurs avis sur les différentes propositions de recommandations en tenant compte du niveau de preuve disponible et de leur expérience en pratique. Ce temps a été divisé en 3 étapes :
 - une **cotation individuelle** des propositions de recommandations par chaque membre du groupe de relecteurs (questionnaire en ligne SPHINX, préparé par l'INCa) ;
 - puis **deux réunions de consensus** ont eu lieu en visioconférence qui ont permis de discuter des recommandations pour lesquelles les avis divergeaient, dans le but d'arriver à un avis consensuel ;
 - une **seconde cotation individuelle** des recommandations a été réalisée à la suite de ces réunions (questionnaire en ligne SPHINX, préparé par l'INCa) ;
- 5^e temps : finalisation de la rédaction du document par le **groupe de rédacteurs** en fonction des cotations du groupe de relecture ;
- 6^e temps : relecture finale du document par le **groupe de relecture**.

Niveau de preuve scientifique (NP) et grade de recommandations

ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL

/ synthèse

Un niveau de preuve a été affecté selon l'échelle proposée par la HAS¹¹. Cette cotation repose sur le type et la qualité des études disponibles ainsi que sur la cohérence ou non de leurs résultats.

Une classification générale du niveau de preuve a été choisie (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Classification générale du niveau de preuve¹¹

Niveau de preuve	Description
Fort (NP1)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée ■ La réalisation est effectuée sans biais majeur ■ L'analyse statistique est adaptée aux objectifs ■ La puissance est suffisante
Intermédiaire (NP2)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée ■ Puissance nettement insuffisante (effectif insuffisant ou puissance <i>a posteriori</i> insuffisante) ■ Et/ou des anomalies mineures
Faible (NP3)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Autres types d'études

Ainsi, sur la base de l'analyse de la littérature, le groupe de rédacteurs a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, de A à C (Tableau 2).

Tableau 2 : Correspondance entre l'analyse de la littérature et les grades des recommandations (adapté de la référence ¹¹)

Niveau de preuve	Grade de recommandation
Fort (NP1)	A
Intermédiaire (NP2)	B
Faible (NP3)	C

En l'absence de données scientifiques disponibles ou lorsque le niveau de preuve des données de la littérature est jugé insuffisant et qu'il existe une hétérogénéité des pratiques, la recommandation est basée sur un accord d'experts. L'accord d'experts correspond, dans ces conditions, à l'approbation d'au moins 80 % des membres du groupe de travail (cf. référence ¹¹).

¹¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

● Gestion des liens d'intérêts des experts

Les principes de prévention et de gestion des conflits d'intérêts sont fixés par :

- la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et autres produits de santé ;
- la charte de l'expertise sanitaire, décret n° 2013-413 du 21 mai 2013 ;
- le code de déontologie de l'INCa ;
- le dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts en vigueur à l'INCa¹².

Les experts des groupes de rédacteurs et relecteurs ont participé *intuitu personae* et non en qualité de représentants d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

L'Institut s'est assuré, avant leur nomination et tout au long des travaux d'expertise, que les experts proposés par le coordonnateur et les sociétés savantes disposaient de l'indépendance nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs déclarations d'intérêts, et les informations les concernant disponibles dans la base « Transparence santé »¹³.

Pour cela, l'Institut a collecté les déclarations d'intérêts, a analysé chaque lien déclaré au regard de sa relation avec l'objet de l'expertise et de son intensité, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts¹⁴ au regard des points traités dans le cadre de l'expertise, et a tracé cette analyse. La commission des expertises a rendu un avis motivé au Président de l'Institut national du cancer qui a décidé de la nomination des experts. Les déclarations publiques d'intérêts (DPI) des experts sont publiées sur le site unique DPI-SANTE¹⁵.

● Rôle de l'Institut national du cancer

L'Institut national du cancer est le promoteur du projet, qui a été suivi par le département Biologie Transfert et Innovation. L'équipe a :

- assuré et veillé au respect de la prévention et de la gestion des conflits d'intérêts ;
- accompagné les groupes de travail dans le déroulement du projet et ;
- assisté à toutes les réunions du groupe de travail.

L'Institut a apporté un soutien méthodologique et logistique à différentes étapes, notamment : aide logistique ; accompagnement dans la gestion de projet ; mise à disposition d'outils (grilles d'analyse méthodologique, modèle d'argumentaires) ; mise en œuvre de la relecture nationale ; participation à la rédaction, aide sur la conception graphique, les illustrations et la réalisation de la maquette du document final.

Des points réguliers ont été organisés entre le coordonnateur et les correspondants de l'Institut afin de s'assurer du respect du cahier des charges, de la note de cadrage et de la méthodologie d'élaboration.

¹² <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Deontologie-et-transparence-DPI/Acteurs-de-l-expertise>

¹³ <https://www.transparence.sante.gouv.fr>

¹⁴ Les notions de lien et de conflit d'intérêts sont définies par la charte de l'expertise sanitaire : « la notion de liens recouvre les intérêts ou les activités, passés ou présents, d'ordre patrimonial, professionnel ou familial, de l'expert en relation avec l'objet de l'expertise qui lui est confiée... Un conflit d'intérêts naît d'une situation dans laquelle les liens d'intérêts d'un expert sont susceptibles par leur nature ou leur intensité, de mettre en cause son impartialité ou son indépendance dans l'exercice de sa mission d'expertise au regard du dossier à traiter. »

¹⁵ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL
/ synthèse



Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
Réalisation : INCa
ISBN : 978-2-37219-812-7
ISBN net : 978-2-37219-813-4

DEPÔT LÉGAL NOVEMBRE 2021

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr