

ONCOGENETIQUE

Analyses de situations où des
anomalies génétiques prédisposent à
différents cancers

Ce n'est pas de la recherche
(message pour vos correspondants et les familles)

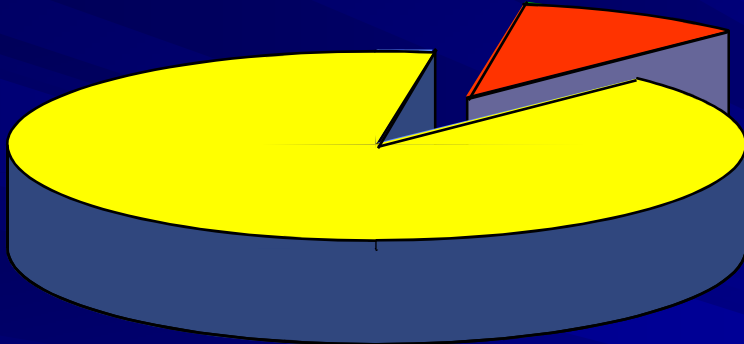
Prédisposition Génétique au cancer

Digestif : inca à développer

Cancer du sein /ovaire OK

Cas héréditaires (première maladie génétique)

5 % – 10 %



90% - 95% Cas sporadiques

Multifactoriels ?
Héréditaires cachés ?

Buts

- Dépistage, prévention
- Traitements

PREAMBULE

- Identification de nombreux gènes de prédisposition au cancer durant ces 15 dernières années (penser et pouvoir reprendre des anciens dossiers)
- Cas index / Famille à risque ne signifient pas mutation +++
- Tests génétiques chez les sujets atteints de cancer = cas index
- Si une mutation est identifiée, tout membre adulte de la famille pourra connaître son statut génétique en réalisant un test prédictif
- Un patient indemne d'une mutation familiale évite le suivi lourd d'un patient muté en sur-risque de cancer

Nombreux gènes dont les anomalies prédisposent aux cancers

| | | | |
|---|---------------------|---|---------------------------------|
| | BRCA1 | Sein - Ovaire - - Prostate? | Cancer Sein/Ovaires Fam. |
| | BRCA2 | Sein - Ovaire - Pancréas - Prostate | Cancer Sein/Ovaires Fam. |
| → | MMR | Colon - Endomètre - Estomac - Grêle | HNPCC |
| | | Voies biliaires - Rein/Urètre - Ovaire | |
| | | + Glioblastome | <i>Turcot</i> |
| | | + Tumeurs sébacées | <i>Muir-Torre</i> |
| | NF1 | Phéochromocytome - Sarcomes Méningiomes - Ependymomes - T. endocrines | Neurofibromatose 1 |
| → | APC | Colon - Duodénum - Desmoïdes | PAF |
| | | Hépatoblastome - Thyroïde - Médulloblastome | |
| | NF2 | Schwannomes - Méningiomes - Gliomes | Neurofibromatose 2 |
| → | STK11 | Ovaire - Testicule - Pancréas - Colon Duodénum - Grêle - Foie - Col utérin | Peutz-Jeghers |
| | TCS1-2 | Rein - Ependymomes Astrocytomes - Hamartomes | Sclérose Tubéreuse |
| | WT1 | Néphroblastome - Mésothéliome Gonadoblastome | WAGR Denys-Drash |
| | RB1 | Rétinoblastome - Ostéosarcomes Pinéalome - Leucémies - Lymphomes | Rétinoblastome Familial |
| | p53, CHK2 | Sarcomes - Lymphomes - Sein - Colon | Li-Fraumeni |
| | VHL | Rein - Hémangioblastomes Phéochromocytome | von Hippel Lindau |
| | PTEN | Sein - Rein - Pancréas - Spinocellulaires | Cowden |
| → | SMAD4 BMPR1A | Colon - | Polypose Juv. ou Mixte |
| | MEN1 | Carcinoïdes - Ovaire | Néoplasie Endocrine 1 |
| | RET | Thyroïde - Phéochromocytome T. parathyroïde | Néoplasie Endocrine 2 |
| | MTS1, CDKN2 | Mélanome - Colon - Pancréas | Mélanome Familial |
| → | CDH1 | Estomac - Colon - Sein | Cancer de l'Estomac Fam. |
| → | MYH | Colon, duodénum, thyroïde | |

Critères de suspicion de cancers familiaux

- Homme = Femme
- Plusieurs générations
- Début précoce, sujets jeunes
- Atteintes multiples d'emblées

Consultation d'Oncogénétique

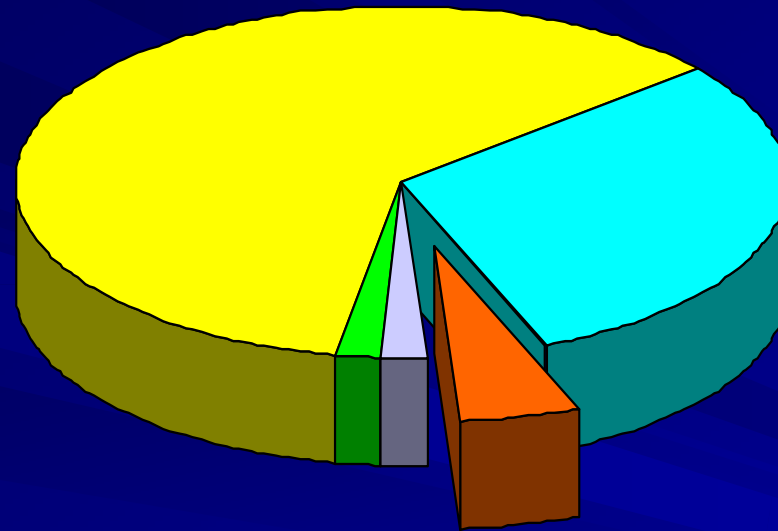
- **ATCD personnels et familiaux : ATCD du conjoint (e) +++**
 - **CR anapath : attention chez les femmes pb ventre ??? (colon, utérus, ovaires)**
- **Possibilités d'infirmer ou de confirmer le caractère génétique**
 - Génétique moléculaire sur le sang ou les tumeurs +++
 - Immunohistochimie sur la tumeur
- **TESTER LA PERSONNE ATTEINTE**
- **⇒ Évaluation pour la famille**
 - **MLH1, MSH2, MSH6 : 1 / 2**
 - **APC : 1 / 2**
 - **MYH : 1 / 4**

Consultation d'Oncogénétique

- Confirme ou infirme une prédisposition génétique
- Évaluer les risques de cancer chez la personne qui consulte
- Dispositions à prendre en matière de dépistage ou de prévention
 - Décrire les stratégies adaptées aux différents niveaux de risque
- **Les cas-index devront transmettre l'information à leurs apparentés**
 - (courriers aux correspondants complets)
- ⇒ **Consentement éclairé en consultation OBLIGATOIRE**
- ⇒ **Rendu des résultats en consultation OBLIGATOIRE**

Cancers du Colon

Sporadiques
(65-85%)



Familiaux (10%-30%)

Syndromes
rares
($<0.1\%$)

FAP
(1%)

HNPCC
(3%)

3 pathologies : HNPCC / APC / MYH

Syndrome de Lynch ou HNPCC

Hereditary non polyposis colorectal cancer

- Gènes MLH1, MHS2, MSH6 : Autosomique dominant
- Risque de 50 % pour la descendance mais aussi pour les frères et sœurs et les parents / Étendre l'enquête oncogénétique / Tester les apparentés dès 18 ans
- **Faire attention**, il n'y a pas que le cancer du colon il y a les autres localisations appartenant au spectre HNPCC - difficultés différents spécialistes d'organes

Spectre tumoral étroit

Cancer colorectal +++ (gastro-entérologues)

Cancer de l'endomètre +++ (gynécologues)

Cancer intestin grêle

Carcinome urothélial voies urinaires supérieures (urologues)

Spectre tumoral élargi

Adénocarcinome gastrique

Cholangio-carcinome

Cancer de l'ovaire (gynécologues)

Glioblastome (neurochirurgiens)

Carcinome sébacée (dermatologues)

Critères Amsterdam II / Bethesda

■ Tous les critères

- 3 sujets cancers spectre HNPCC
- 1 sujet est parent au 1er degré avec 2 autres
- 2 générations successives
- 1 cas avant 50 ans
- PAF exclues

■ Au moins 1 critère

- 1 CCR avant 50 ans
- 2 Cancers spectre HNPCC chez le même patient
- Anatomopathologie évocatrice et/ou MSI avant 60 ans
- 1 CCR avec 1 parent au 1er ou 2ième degré spectre HNPCC avant 50 ans
- CCR avec au moins 2 parents 1er ou 2ième degré spectre HNPCC qcq âge

Amsterdam spécifique peu sensible

Bethesda sensible peu spécifique

En consultation de K ou de GE difficile de faire le point complet

Étroit colon, endomètre, grêle, urothélium

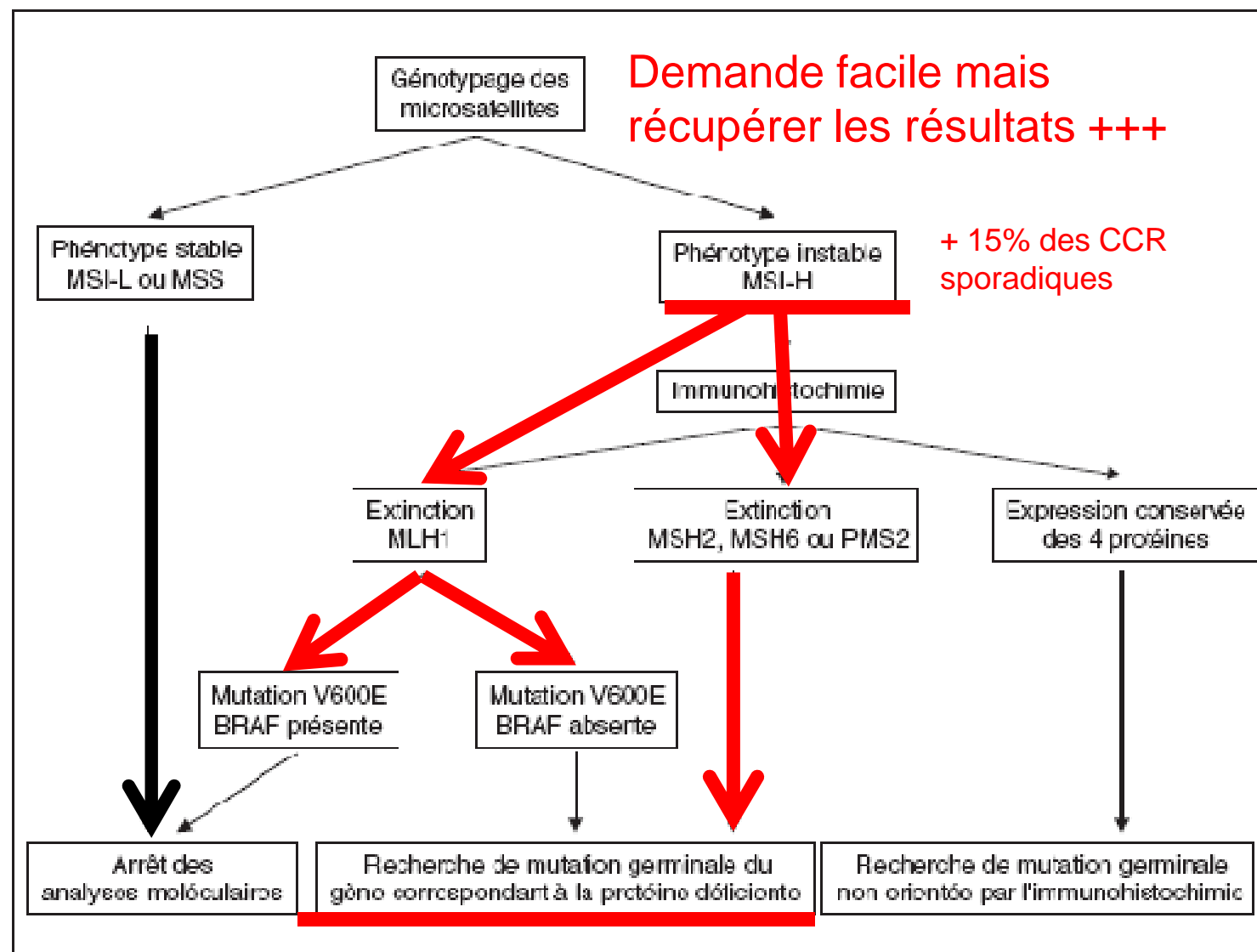
Élargi ovaire, estomac, cholangio, glioblastome, carcinome sébacée

Critères simplifiés/Alerte

- K colon < 50 ans
- Adénome 10 mm < 40 ans
- 2 sujets liés au premier degré sur 2 générations du spectre étroit HNPCC (colorectal, endomètre, ovaire, estomac, intestin grêle, urothélial)
- K primitifs multiples des spectres HNPCC dont un < 50 ans
- K < 60 ans IHC /MSI (tumeur instable), le demander facilement +++
- MUTATION FAMILIALE (ne pas faire de calcul de risque)

Étroit colon, endomètre, grêle, urothélium

Élargi ovaire, estomac, cholangio, glioblastome,carcinome sébacée



Parfois si mutation absente même CAT que famille à risque HNPCC

Si mutation Risques tumoraux et HNPCC

% à 70 ans

| | HOMMES | FEMMES |
|-----------------|-----------|---------------|
| CCR | 60 à 70 % | 40 à 60 % |
| ENDOMETRE | | 30 à 40 % +++ |
| ESTOMAC | 10 % | 10 % |
| GRELE | 1 à 4 % | 1 à 4 % |
| VOIES BILIAIRES | 3 % | 3 % |
| VOIES URINAIRES | 5 % | 5 % |
| OVAIRES | | 8 % |

Principales recommandations de prise en charge des patients porteurs d'une mutation d'un gène *MMR* dans le syndrome de Lynch

Les personnes porteuses d'une mutation d'un gène *MMR* présentent un risque élevé de développer un cancer colorectal et de l'endomètre. Il existe également d'autres risques tumoraux, beaucoup plus faibles, associés à ces mutations.

I. PRISE EN CHARGE DU RISQUE COLORECTAL

À partir de quand ?

Le suivi doit débuter dès l'âge de 20 ans.

Comment ?

La surveillance doit être effectuée par endoscopie colorectale complète avec chromoscopie par indigo-carmin, réalisée tous les 2 ans, en insistant sur la bonne préparation colique.

Place de la colectomie:

La chirurgie prophylactique colorectale sur colon sain n'est pas recommandée. Dans le cas d'un cancer diagnostiqué, le choix entre colectomie segmentaire ou colectomie subtotale avec anastomose iléorectale doit être discuté en fonction de l'âge du patient et de son souhait.

II. PRISE EN CHARGE DU RISQUE ENDOMETRIAL

À partir de quand ?

Le suivi doit débuter dès l'âge de 30 ans.

Comment ?

Dans l'état actuel des connaissances, la surveillance doit être basée au minimum sur l'échographie endovaginale, à réaliser tous les 2

ans. De plus, il est préconisé que le gynécologue réalise un prélèvement endométrial, de préférence par Pipelle de Comier. En cas de dysplasie avérée, l'hystérectomie doit être réalisée.

Place de l'hystérectomie prophylactique:

L'hystérectomie avec ovariectomie prophylactique peut être envisagée chez les femmes porteuses d'une mutation d'un gène *MMR* après accomplissement du projet parental.

L'indication d'hystérectomie avec ovariectomie prophylactique est validée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécifique.

La patiente doit être accompagnée de façon pluridisciplinaire dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale. Elle doit bénéficier d'un temps de réflexion.

III. CE QU'IL FAUT SAVOIR POUR LES AUTRES RISQUES TUMORAUX

Il existe un risque augmenté de développer d'autres types de tumeurs chez les patients porteurs d'une mutation d'un gène *MMR* (ovaires, estomac, voies urinaires, voies biliaires, intestin grêle, peau).

Compte tenu des niveaux de risque et de l'absence de modalités consensuelles de surveillance, aucune prise en charge n'est actuellement systématiquement recommandée en dehors de l'estomac et des ovaires.

- Il est préconisé de coupler à la première coloscopie une gastroscopie afin de rechercher une éventuelle infection par *H. Pylori* et de procéder, le cas échéant, à son éradication.
- Il est préconisé de surveiller les ovaires lors de l'échographie endovaginale.

INCA MAI 2009

Patient(e)s muté(e)s MLH1, MSH2, MHS6

- Dès 20 ans coloscopie complète avec coloration vitale tous les 2 ans (CCR parfois très jeune, dégénérescence accélérée et lésion plane)
- Au moins une fibroscopie gastrique lors de la première coloscopie (sauf si ATCD on la renouvelle)
- Examen gynécologique avec échographie endovaginale au moins tous les 2 ans avec échographie et prélèvement endométrial à partir 30 ans

INCA MAI 2009

- En cas de dysplasie/fibrome l'hystérectomie doit être réalisée
- Hystérectomie avec annexectomie
 - peut être envisagée chez les femmes mutées après l'accomplissement des projets parentaux
 - en cas de chirurgie colique chez les femmes ménopausées

INCA MAI 2009

- Extension possible des colectomies avec réalisation de colectomies subtotaux
- Diminution très nette de la morbidité et de la mortalité chez les patients dépistés

Polypose adénomateuse familiale liée à APC

- Autosomique dominante, gène APC sur le chromosome 5
- Risque de transmission de 50 % / Tester les frères et sœurs, les parents
- Il existe des néomutations 15% - 20% (parents indemnes)
- Un des rares test à devoir être proposé aux mineurs dès 10 ans -12 ans ++++

PAF

- Polypose colorectale à une pénétrance complète de 100% à 30 ans
- Forme classique : > 100 polypes dont l'âge d'apparition est 14 ans – 15 ans
- Forme atténuée : < 100 polypes d'apparition plus tardive
- Forme profuse : > 1000 polypes d'apparition précoce
- --- >Risque de cancer du colon de 100%

Manifestations Malignes

Extra-digestives

Medulloblastomes: 1%

Cancer de la thyroïde: 1%

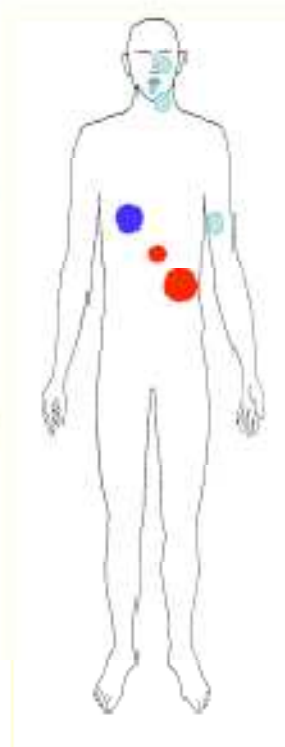
Digestives

Cancer colique: 100%

Adénomes duodénaux: 95%

Dégénérescence possible

Hépatoblastome: 0.5-1%



Tumeurs desmoïdes: 60%

Manifestations Bénignes

Extra-digestives

Hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine: 70%

Anomalies dentaires :38%

Ostéomes de la mâchoire : 80%

Kystes épidermoïde : 58%

Digestives

Polypes glandulokystiques: 65%

Corrélation génotype / phénotype mais il existe des variations intra-familiales

Recommandations INCA 2009/GENMAD2008

Polypose familiale liée à APC

■ Début surveillance vers 12 ans

■ Pour le colon

- Coloscopie totale annuelle, indigo-carmin pan colique (avec au moins 6 biopsies)
- Chirurgie vers 20 ans parfois plutôt en cas de forme profuse
- Surveillance du réservoir iléal annuel

■ Pour le duodénum

- Premier examen lors de la première coloscopie, puis en générale tous les 2 ans à partir de 25 ans

■ Pour la thyroïde : palpation simple

Polypose familiale liée à MYH

- Gène MYH sur le chromosome 1, Autosomique récessive 2 gènes mutés pour être malade
- Enfant et parents obligatoirement au minimum Hétérozygotes c'est-à-dire porteur d'une mutation
- Tester le conjoint ou les enfants (si conjoint HEZ)
- 25 % chez les frères et sœurs

Polypose familiale liée à MYH

- Se comporte comme une Polypose colique atténuée avec de quelques polypes à 100
- Diagnostic donc plus tardif
- Les atteintes duodénales sont possibles

Recommandations INCA 2009/GENMAD 2008

Polypose familiale liée à MYH

Surveillance des homozygotes

■ Pour le colon

- Dès 20 ans tous les 2 ans au maximum, un an si forme profuse
- Colectomie sub-totale avec surveillance annuel du rectum

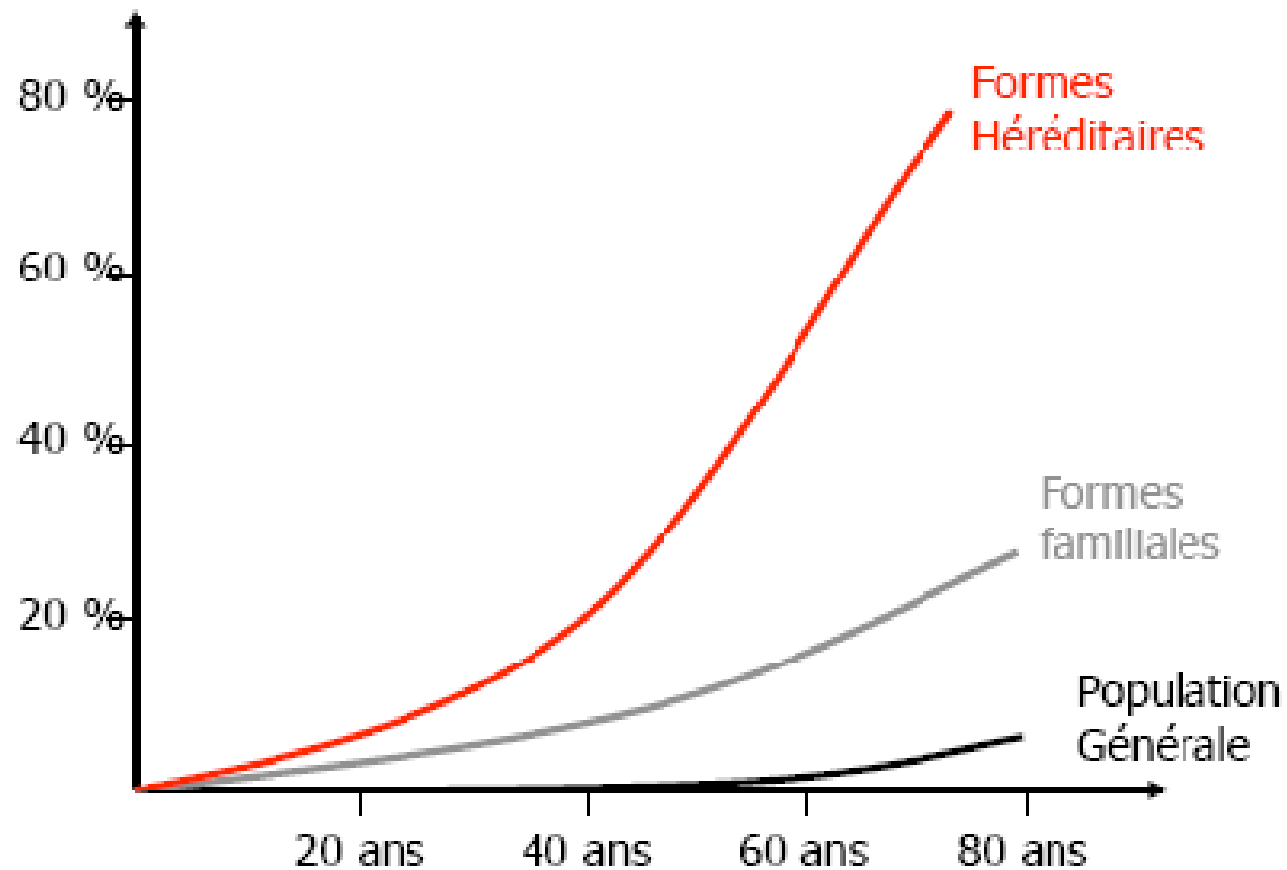
■ Pour le duodénum

- Dès 25 ans tous les 2 ans

Polypose familiale liée à MYH



- Pour les sujets hétérozygotes
 - une surveillance par coloscopie et duodénoscopie tous les 5 ans dès 25 ans pour GENMAD 2008
 - Avenir de la surveillance pour ces sujets en discussion

Les différentes prédispositions aux cancers colorectaux



Recommandations groupe à risques en dehors HNPCC/APC/MYH/autres maladies génétiques

Tableau 1 Stratégie de dépistage dans les groupes à risque élevé.

| Facteurs de risque | Stratégie de dépistage |
|---|--|
| Deux parents au premier degré | <u>Coloscopie de dépistage à partir de 40 ans (ou cinq ans avant l'âge au diagnostic du cas index) tous les cinq ans maximum jusqu'à 75 ans, si coloscopie normale</u> |
| Un parent au premier degré < 45 ans  | |
| Un parent au premier degré 45–60 ans  | <u>Coloscopie de dépistage à partir de 45 ans selon le schéma ci-dessus</u> |
| Un parent au premier degré > 60 ans | Choix de la stratégie de dépistage après information éclairée |
| Un parent atteint d'adénome ≥ 1 cm, diagnostiqué avant 60 ans | Même stratégie que si un parent atteint d'un cancer colorectal |
| Antécédent personnel de cancer ou d'adénome ≥ 1 cm | Coloscopie de contrôle après trois ans, puis tous les cinq ans (si coloscopie normale) jusqu'à 75 ans |
| Crohn ou rectocolite ulcérohémorragique étendue (pancolite) | Coloscopie tous les deux ans après 15 ou 20 ans d'évolution si diagnostic avant 40 ans, après cinq ans d'évolution si diagnostic après 40 ans |
| Cancer sein, ovaire, utérus, lithiase biliaire, cholécystectomie | Même stratégie de dépistage que dans la population générale |

(Faivre et al 2009)

CONCLUSIONS

- Peu de consultations inutiles
- Déjà poser la question des ATCD familiaux c'est répondre +++
- Famille découverte souvent tardivement après plusieurs cancers

POURQUOI Y PENSER

■ BENEFICES

- Suivi différent ---> dépistage précoce d'une autre tumeur pour le cas index/ chirurgie prophylactique
- Prise en charge de la famille évitant une découverte tardive d'un cancer

■ INCONVENIENTS

- Psychologiques

COLLABORATIONS

- Médecins généralistes
 - Spécialistes
 - Cancérologues
 - Chirurgiens
- Anatomopathologistes
 - Généticiens
 - RCP
 - FAMILLE