

L'oncogénétique : Pour qui ? Pourquoi ? Comment ? Point sur les dernières nouveautés

*Dr Sophie Nambot et
Me Amandine Beaudouin
Unité d'Oncogénétique, CHU Dijon et CGFL*

Plan

La consultation d'oncogénétique

- La consultation initiale en oncogénétique
- L'analyse génétique
- La consultation de rendu de résultat
- Surveillance et RCP

Critères de recherche de prédisposition familiale aux cancers

- Sein
- Ovaire
- Prostate
- Cancer colo-rectal et Polypose
- Pancréas
- Autres prédispositions

Critères pour le domaine Théranostique

- Sein
- Ovaire
- Prostate
- Pancréas

La consultation initiale



Pour qui ? 2 situations

- **Patients présentant des antécédents personnels +/- familiaux** de cancer pouvant faire suspecter une prédisposition génétique
- L'analyse génétique doit être réalisée en premier dans une famille chez la personne ayant présenté **le cancer le plus jeune** (ou le plus évocateur)
- **Personnes asymptomatiques** appartenant à une famille où une variation délétère génétique a été identifiée
Rq: Variation délétère= pathogène ou probablement pathogène (probabilité d'être pathogène >95%)

Par qui ? Généticiens ou Conseillers en génétique

La consultation initiale

Déroulement

- Histoire médicale du patient
- Construction de l'arbre généalogique familial
- **Information complète et adaptée** (information générale, enjeux personnels et limites de l'analyse, portée familiale, obligation d'information à la parentèle, ...)
- L'analyse peut être réalisée après la consultation initiale ou après un délai de réflexion (signature d'un consentement libre et éclairé)
- Proposition d'un accompagnement psychologique



Loi d'information à la parentèle

Article L1131-1-2 du Code de la Santé Publique :

- Obligation **légale** de transmettre à ses **apparentés du 1^{er} degré** les informations si un **variant pathogène ou probablement pathogène** était identifié dès lors que des mesures de prévention ou de soins peuvent leur être proposées.
- Si la personne ne souhaite pas informer elle-même les membres de sa famille :
 - Possibilité d'envoyer un **courrier anonyme par lettre recommandée** par le service de génétique, si le patient transmet les coordonnées de ses apparentés.

Cas particulier du Diagnostic Présymptomatique (DPS)

- Déterminer le statut d'une personne asymptomatique, mais à risque sur le plan génétique en raison d'ATCD familiaux
- Possible uniquement quand une variation génétique **pathogène /probablement pathogène** a été détectée dans la famille
- **Impact psychologique** certain à ne pas négliger
- **DPS chez un mineur** : possible pour certaines indications (exemple : *TP53*)
- Délai d'analyse plus rapide que chez le cas index car analyse ciblée

**Encadrement législatif strict, d'autant plus pour les mineurs
Seulement possible au sein de centre pluridisciplinaire déclaré à
l'Agence de Biomédecine**

L'analyse génétique

- Panel de gènes
- Fiche de prescription avec consentement, arbre et renseignements cliniques (+/- fiche spécifique du laboratoire)

Panels faits au laboratoire du CGFL

<u>CAS INDEX</u>		
<input type="checkbox"/> Stockage : justification :		
<input type="checkbox"/> 1^{er} prélèvement : panel NGS (<i>joindre a minima arbre généalogique et données cliniques</i>)		
<u>Examen demandé :</u>	<u>Indication :</u>	<u>Objet de la recherche :</u>
<input type="checkbox"/> Sein	<input type="checkbox"/> Cancer du sein	<input type="checkbox"/> Prédilection
<input type="checkbox"/> Sein / Ovaire	<input type="checkbox"/> Cancer de l'ovaire	<input type="checkbox"/> Théranostique
<input type="checkbox"/> Prostate	<input type="checkbox"/> Cancer du pancréas	<input type="checkbox"/> Prédilection + théranostique
<input type="checkbox"/> TP53 seul	<input type="checkbox"/> Cancer digestif hors pancréas / polypose	<input type="checkbox"/> Validation d'un résultat issu de
<input type="checkbox"/> Polypose, Colon, Estomac	<input type="checkbox"/> Cancer de l'endomètre	la recherche
<input type="checkbox"/> Pancréas	<input type="checkbox"/> Cancer des voies urinaires	<input type="checkbox"/> Analyse post-mortem
	<input type="checkbox"/> Cancer de la prostate	
	<input type="checkbox"/> Sarcome	
	<input type="checkbox"/> Autre cancer	
<input type="checkbox"/> 2^{ème} prélèvement : test ciblé : - <i>variant à rechercher</i> :		

La consultation de rendu de résultat (RR)

- **Pour qui ?** Pour tous les patients, que le résultat soit positif ou négatif

Rendu par le prescripteur au patient, puis information des médecins le prenant en charge

- Si positif (variation pathogène/probablement pathogène)
 - Informations sur les conséquences de la variation pour lui-même (risques, surveillance, chirurgie prophylactique, ...)
 - Le service de génétique reste impliqué dans le **suivi** du patient : orientation vers des consultations pluridisciplinaires, recueil du suivi des patients (Inca), suivi psychologique
 - **Information sur l'impact sur la famille** : Qui est concerné ? Qui va les informer ? (Le patient avec aide du service ou le service grâce à la loi sur l'information à la parentèle) Que peut-on leur proposer ?
 - Participation à des études de recherche éventuelles



La consultation de rendu de résultat (RR)

- **Si résultat négatif** : Surveillance suivant les antécédents familiaux (score de risque Boadicea, Plan personnalisé de suivi disponible dans le Dossier Communicant de Cancérologie (DCC), complémentarité des analyses somatiques de plus en plus grande)
- **Si variation de signification inconnue** : Surveillance suivant les antécédents familiaux

Pas d'indication de chirurgie de réduction de risque sur la simple présence d'un VSI qui peut à l'avenir être potentiellement reclassé bénin!!!

-Discuter des possibilités de reclassification de la variation (étude de ségrégation familiale, test fonctionnel, etc...)

Critères de recherche de prédisposition familiale aux cancers

CANCER DU SEIN

3 cas de cancer du sein (≤ 80 ans)
chez des apparentés au 1^{er} ou 2nd **degré passant par un homme** dans la même branche parentale

2 cas de cancer du sein dont 1 ≤ 50 ans
chez des apparentés au 1^{er} ou 2nd **degré passant par un homme**
1 cas de cancer du sein **bilatéral** dont un ≤ 50 ans **chez la même personne**

1 cas de cancer du sein et 1 cas de cancer de **l'ovaire** quel que soit l'âge

1 cas de cancer du sein ≤ 40 ans

1 cas de cancer du sein **triple négatif** (dont médullaire) ≤ 70 ans

1 cancer du sein chez un **homme** quelque soit l'âge

cancer du sein avec un cancer du pancréas et/ou de la prostate d'âge précoce

2 carcinomes **lobulaires** infiltrant chez des apparentés au 1^{er} ou 2nd degré ≤ 50 ans passant par un homme
dans la même branche parentale

1 CLI et 1 carcinome gastrique de type diffus/à cellules indépendantes (ou cancer colorectal à cellules indépendantes) chez la même personne ou chez un apparenté au 1^{er}/2nd degré ≤ 70 ans

1 carcinome lobulaire infiltrant **bilatéral** dont 1 ≤ 70 ans

Rq: carcinome lobulaire in situ à ne pas prendre en compte (n'est plus considéré comme un cancer mais comme une lésion précurseur)

CANCER DE L'OVAIRE

Cancer de l'ovaire isolé ≤ 70 ans

Cancer de l'ovaire et antécédent(s) de cancer sein et/ou ovaire

Sauf pour les ADK Séreux de bas grade et les tumeurs borderlines

Car physiopathologie non liée à BRCA

CANCERS PROSTATE

Au moins 3 cas de cancer de la prostate au 1^{er} ou 2eme degré **dans la même branche parentale**

2 cas de cancer de la prostate dont 1 \leq 55 ans

1 cas de cancer de la prostate \leq 50 ans

1 cas de cancer de la prostate avec un **Gleason \geq 8**
ou d'emblée métastatique
avec ATCD familiaux de cancer du sein/ovaire/prostate quelque soit l'âge

SUIVI TRÈS HAUT RISQUE BRCA POUR UNE FEMME INDEMNÉ DE CANCER

20 ANS

30 ANS

40 ANS

50 ANS

60 ANS

65 ANS

Examen clinique mammaire semestriel avec palpation des seins

Examen clinique mammaire semestriel

Mammographie annuelle (deux incidences par sein), en technique numérique plein champ.

Suivi à réaliser sans limite d'âge. Arrêt du suivi à adapter en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie.

L'IRM doit être réalisée en premier (et en première partie de cycle) pour permettre d'orienter les autres examens en cas d'anomalie détectée et l'intervalle entre l'IRM et la mammographie ne doit pas excéder deux mois.

Procédure d'imagerie : IRM puis mammographie avec une seule incidence oblique externe, en technique plein champ.

Echographie mammaire laissée à l'appréciation du radiologue en fonction des anomalies cliniques, à l'IRM ou à la mammographie ou en cas de rehaussement matriciel masquant à l'IRM.

En cas de mastectomie bilatérale : surveillance clinique annuelle ; échographie mammaire annuelle non systématique, laissée à l'appréciation du clinicien.

Dépistage du cancer des ovaires : examen clinique pelvien annuel : pas d'examen complémentaire de dépistage recommandé.

En cas d'annexectomie bilatérale : aucune surveillance spécifique recommandée, en dehors d'une surveillance clinique gynécologique habituelle en cas de conservation utérine.

Mastectomie bilatérale à discuter selon le souhait des patientes

Conservation possible de la plaque aréolomamelonnaire (PAM) avec ou sans reconstruction immédiate ou différée.

Annexectomie bilatérale (chirurgie prophylactique des ovaires) par voie coelioscopique. Cette chirurgie peut être différée à 45 ans si *BRC A2*.

Pas de dépistage par imagerie avant 30 ans sauf si antécédent familial précoce.

Pas de recommandation de chirurgie mammaire de réduction de risque avant l'âge de 30 ans.

DÉPISTAGE

CHIRURGIE DE RÉDUCTION DU RISQUE

SUIVI TRÈS HAUT RISQUE BRCA POUR UNE FEMME ATTEINTE DE CANCER

LES ÂGES DE RÉALISATION ÉVENTUELLE DE CHAQUE STRATÉGIE DE RÉDUCTION DE RISQUE DEVRONT ÊTRE DISCUTÉS AU CAS PAR CAS EN SE RÉFÉRANT TOUTEFOIS AUX ÂGES PROPOSÉS POUR LES FEMMES INDEMNES

FEMMES BRCA1/2 ATTEINTES D'UN CANCER
CHIRURGIE DE RÉDUCTION DU RISQUE

Gestes chirurgicaux mammaires de réduction de risque (mastectomie bi ou controlatérale) à exposer aux patientes traitées pour cancer du sein, leur pertinence clinique devant toujours être mise en balance avec le pronostic de cancer notamment de la probabilité d'évolution du cancer entre 3 et 5 ans.

En cas de cancer du sein de mauvais pronostic : il est recommandé de laisser passer un délai pour s'assurer de l'absence d'évolution rapide du cancer.

Il n'est pas recommandé de réaliser une chirurgie mammaire de réduction de risque chez les patientes ayant eu un cancer des annexes au moins dans les 5 premières années.

Annexectomie bilatérale recommandée quels que soient les gestes chirurgicaux mammaires effectués auparavant. Âge de réalisation en fonction du pronostic du cancer.

TRAITEMENTS HORMONAUX PRÉVENTIFS

Les utilisations de traitements hormonaux par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes n'ayant pas reçu un traitement hormonal en situation adjuvante ne peuvent pas faire l'objet de recommandations faute de données.

CANCERS DIGESTIFS : Syndrome de Lynch

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales
<p>Cancer colorectal</p> <p>Endomètre</p> <p>Voies urinaires supérieures</p> <p>Intestin grêle</p>	<p>Estomac</p> <p>Voies biliaires</p> <p>Cholangiocarcinome</p> <p>Ovaire</p> <p>Médulloblastome, glioblastome (<i>Syndrome de Turcot</i>)</p> <p>Adénome sébacé, Sébacéome, Carcinome sébacé (<i>Syndrome de Muir-Torre</i>)</p> <p>Sarcome (rhabdomyosarcome pleiomorphe)</p>

INDICATIONS DE LA RECHERCHE D'INSTABILITÉ DES MICROSATELLITES **ET** IHC (Reco Inca 2021)

- Sur tout cancer colo-rectal, oeso-gastrique, de l'IG, de l'endomètre, de l'ovaire endométrioïde ou a cellules claires, des VU excrétrices et tumeur cutanée sébacée **quelque soit l'âge** avant tout traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie (faux négatif cancers rectaux MSS après radiothérapie; faux positif en IHC avec *MSH6* dans les cancers rectaux après chimioradiothérapie néoadjuvante)

OU

Histoire familiale de tumeur du spectre du syndrome de Lynch (critères d'Amsterdam)

Si RER et IHC incohérentes : refaire avant de lancer le panel

Critères d'Amsterdam : Au moins 3 sujets atteints de cancers du spectre large Lynch

- Au moins 1 sujet est parent au 1er degré avec 2 autres
- Au moins 2 générations successives
- Au moins 1 cas < 51 ans
- Polypose adénomateuse familiale exclue

CANCERS DIGESTIFS : Syndrome de Lynch

Indications de test	Gènes analysés
<p>➤ <u>Critères individuels:</u></p> <p>1. Toute tumeur du spectre Lynch de phénotype dMMR = phénotype MSI et/ou anomalie en IHC (et absence de mutation BRAF et d'hyperméthylation du promoteur MLH1 si perte MLH1)</p> <p>2. En l'absence de phénotype tumoral ou phénotype stable :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toute tumeur du spectre <41 ans - Au moins deux tumeurs dont une < 51 ans - Au moins trois tumeurs < 80 ans - 1 adénome avancé (>1 cm et/ou dysplasie de haut grade) peut remplacer 1 (et 1 seule) tumeur en cas de tumeurs primitives multiples <p>➤ <u>Critères familiaux:</u> agrégation familiale de cancers du spectre Lynch (au moins 2 critères)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 cas de cancer du spectre chez 3 apparentés au 1^{er}D • Sur au moins 2 générations • Au moins un cas < 51 ans • En l'absence de polypes adénomateux multiples ou de polypose 	<p><i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i> <i>EPCAM</i></p> <p><i>APC</i> <i>MUTYH</i></p> <p><i>POLD1</i> <i>POLE</i> <i>BMPR1A</i> <i>SMAD4</i> <i>STK11</i> <i>PTEN</i></p> <p><i>CDH1</i></p>

Cancer gastrique diffus (CGD)

Spectre du gène *CDH1*

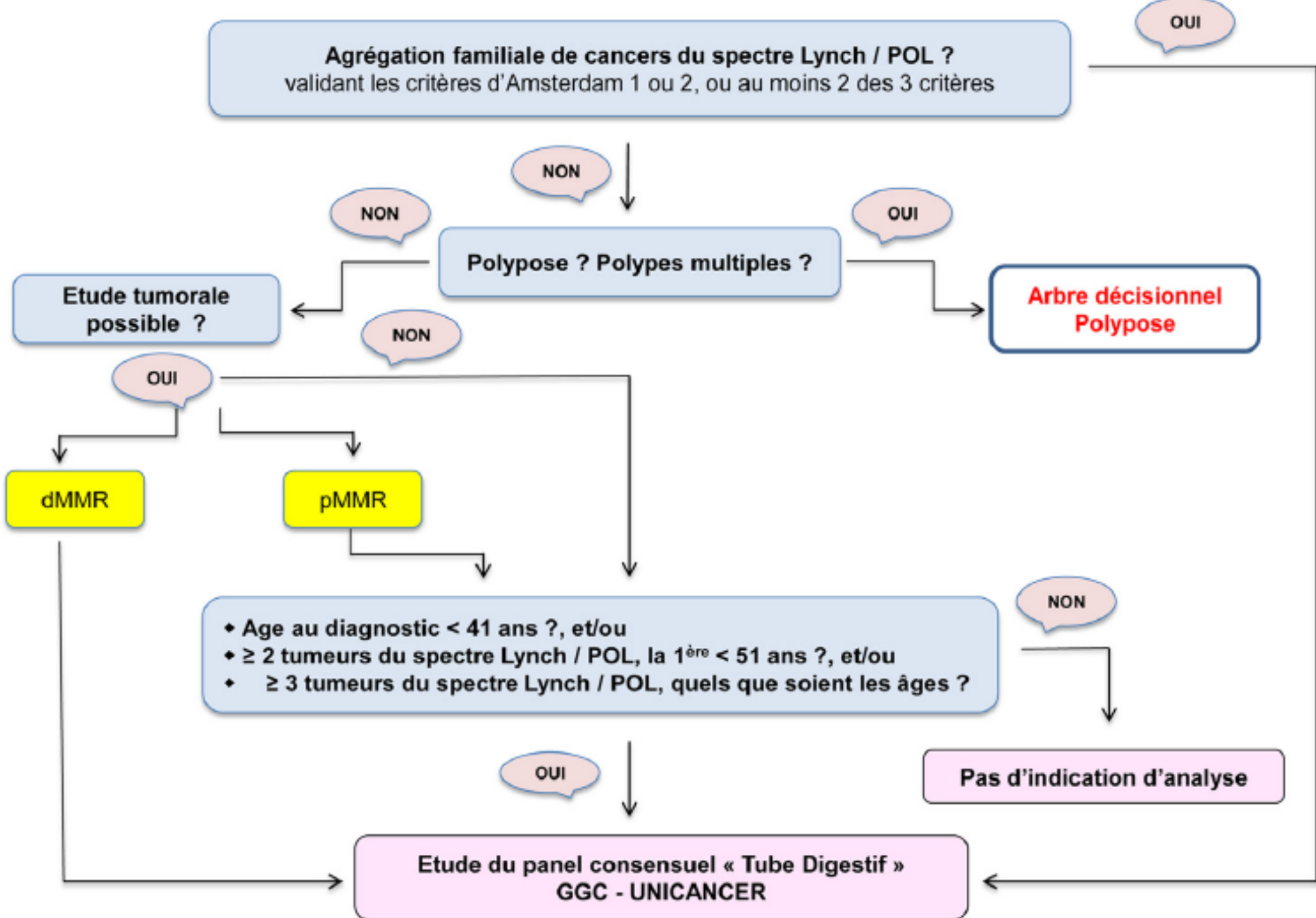
**Cancer gastrique
diffus (linite gastrique)
Et
Cancer du Sein
Lobulaire**

+/- fente labiale ou palatine

- 1 CGD < 50 ans
- 1 CGD chez un individu d'ethnie Maori, quels que soient l'âge et l'histoire familiale
- 1 CGD et 1 CLI chez la même personne si les 2 < 70 ans
- 1 CGD ET foyers multiples en bague à chaton ou de carcinome in situ
- Lésions diffuses d'ADK intra-épithélial à cellules en bague à chaton et/ou extensions pagétoïdes de cellules en bague à chaton (signet ring cells) < 50 ans
- ≥ 2 cancers gastriques 1^{er}/2^e degré dont 1 prouvé histologiquement (qlq soient les âges)
- 1 CGD (qlq soit l'âge) et 1 CLI chez un apparenté 1^{er}/2^e degré < 70 ans
- CGD avec ATCD personnel et/ou familial de fente labiale ou palatine

POLYPOSES DIGESTIVES

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales	Indications de test
Polyposes adénomateuses familiales	Tumeurs desmoïdes, Ostéomes mandibulaires	<p>Nombre cumulé d'adénomes colorectaux > OU = à 15, quel que soit l'âge, les caractéristiques des adénomes (« avancés » ou non) ou l'histoire familiale</p> <p>Nombre cumulé d'adénomes colorectaux compris entre 5 et 14 (prouvés histologiquement) ET au moins DEUX des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Au moins deux adénomes avancés (≥ 10mm / tubulo-villeux / villeux exclusivement / associés à des lésions de dysplasie de haut grade) -Au moins 1 adénome >1cm ou en haut grade ou villeux < 41 ans (<i>Si plus petit et en bas grade et <5 polypes : surveillance à 2 ans et réévaluation si nouveau adénomes</i>) -Tous les adénomes sont survenus < 51 ans -ATCD personnel de cancer colorectal < 61 ans -Cancer colorectal avec variant G12C du gène <i>KRAS</i> qlq soit l'âge au diagnostic -ATCD personnel d'autre tumeur du spectre Lynch (extra colorectal) -ATCD de cancer colorectal ou d'adénomes colorectaux multiples (> 5) dans la fratrie diagnostiqué(s) < 61 ans -ATCD personnel d'adénome duodéal ou d'ADK duodéal/ampullaire -Polypose gastrique glandulokystique profuse -Lésions sébacées multiples -Patient issu d'une union consanguine
Polyposes adénomateuses familiales	Côlon Rectum Duodénum	<p>Polypose adénomateuse gastrique</p> <p>Polypose hamartomateuse ou festonnée (<i>pas de gène de polypose festonnée pure n'a été identifié à ce jour mais chevauchements phénotypiques possibles</i>)</p> <p>Patient avec tumeur desmoïde ou hépatoblastome ne présentant pas de variant pathogène tumoral de la beta-caténine (gène <i>APC</i>, mutuellement exclusif avec la beta caténine)</p>



b

Polypose ou polypes multiples

Type histologique: Adénomes ?

NON

Polypose hamartomateuse (ou festonnée ?)

OUI

Nombre cumulé de polypes adénomateux

$14 \geq n \geq 5$

Validation de ≥ 2 des critères suivants ?

≥ 15

< 5

- ≥ 2 adénomes avancés
- tous les adénomes sont survenus à un âge < 51 ans
- ATCD personnel de cancer:
 - CCR < 61 ans
 - CCR avec mutation G12C de *KRAS* quel que soit l'âge
 - cancer du spectre du syndrome de Lynch (extra-colorectal)
 - ADK duodénal ou ampillaire
- Autres antécédents personnels /manifestations phénotypiques:
 - Adénome duodénal ou ampillaire
 - polypose gastrique glandulokystique profuse
 - lésions sébacées multiples
 - Issu d'une union consanguine
- ATCD familiaux dans la fratrie:
 - CCR ou d'adénomes multiples (>5) < 61 ans

OUI

NON

Pas d'indication d'analyse

Etude du panel consensuel « Tube Digestif » GGC - UNICANCER



Buisine M-P, et al. La polypose associée à *MUTYH* : Synthèse et actualisation des recommandations françaises établies en 2012 sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa). *Bull Cancer* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.02.004>

La polypose associée à *MUTYH* : synthèse et actualisation des recommandations françaises établies en 2012 sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa)

Marie-Pierre Buisine¹, Valérie Bonadona^{2,3}, Stéphanie Baert-Desurmont⁴, Delphine Bonnet⁵, Florence Coulet⁶, Marion Dhooge⁷, Jean-Christophe Saurin⁸, Audrey Remenieras⁹, Yves-Jean Bignon¹⁰, Olivier Caron¹¹, Antoine De Pauw¹², Chrystelle Colas¹², Bruno Buecher¹²



NOVEMBRE 2021

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

ÉVALUATION DU STATUT MMR TUMORAL / synthèse

Surveillance digestive à partir de 20-25 ans

- **Coloscopie avec chromoendoscopie** à l'indigo carmin **/2 ans** en l'absence de polype (à 1 an si polype significatif = adénome) dès 20-25 ans
- **Fibroscopie** avec recherche et éradication d'HP **/4 ans** dès 20-25 ans (/2 ans, si antécédent personnel de gastrite atrophique/métaplasie intestinale/adénome ou familial(aux) de cancer gastrique)
- *Chirurgie prophylactique vraie non recommandée, mais indication de discussion de colectomie subtotale avec anastomose iléo-rectale chez une personne symptomatique*

- ***Si ATCD familial de cancer du grêle/ anémie et/ou de symptômes non expliqués par la FOGD et de la coloscopie:*** Vidéocapsule endoscopique et/ou entéro IRM ou entéro-scanner/ 2 ans, en alternance, à partir de 30-35 ans
- ***Si ATCD familial de cancer du pancréas:*** écho-endoscopie bilio-pancréatique et IRM pancréatique réalisés en l'alternance tous les ans, à partir de 45 ans (ou 5 ans avant l'âge au diagnostic le plus jeune dans la famille)

Surveillance Syndrome de Lynch

➤ **Gynécologique:**

- Echographie endovaginale annuelle; avec prélèvement endométrial par Pipelle de Cornier /2 ans **dès 30 ans**
- Hystérectomie avec ovariectomie prophylactique : après projet parental (à partir de 40 ans ou 5 ans avant le cas le plus jeune)

➤ **Prise de sang annuelle** pour NFS et ferritinémie

➤ **+/- Surveillance dermatologique**, uniquement en cas de syndrome de Muir-Torre: Consultation de dermatologie annuelle

Surveillance urinaire à partir de 40 ans

- **Groupe de risque FAIBLE** = Absence d'antécédent familial ou personnel de carcinome urothélial et pas de mutation *MSH2*

BU et cytologie urinaire (recherche d'une hématurie microscopique et étude cytopathologique du culot urinaire), 1/an, à partir de l'âge de 40 ans (ou 5 avant l'âge au diagnostic le plus précoce dans la famille)

- **Groupe de risque INTERMEDIAIRE** = Antécédent(s) **familial(aux)** de carcinome urothélial (à l'exception du carcinome urothélial de vessie chez des apparentés fumeurs) OU mutation *MSH2*

Idem + Echographie vésico-rénale 1/an à partir de l'âge de 40 ans (ou 5 avant l'âge au diagnostic le plus précoce dans la famille)

- **Groupe de risque ELEVE** = Antécédent personnel de carcinome urothélial

BU + Cytologie + Uro-scanner et cytoscopie, 1/an

CANCER PANCREATIQUE

Spectre étroit	Indications de test	Gènes analysés
Pancréas	<p>Antécédents familiaux :</p> <p>≥ 2 cas chez des apparentés du 1^{er} e degré, quelque soit l'âge</p> <p>≥ 3 cas chez des apparentés, quel que soit le lien de parenté et quelque soit l'âge</p>	<p><i>APC</i></p> <p><i>BRCA1</i></p> <p><i>BRCA2</i></p> <p><i>CDKN2A</i></p> <p><i>EPCAM</i></p> <p><i>MLH1</i></p> <p><i>MSH2</i></p> <p><i>MSH6</i></p> <p><i>PALB2</i></p> <p><i>PMS2</i></p> <p><i>STK11</i></p>
	<p>Cas isolé si :</p> <p>Age au diagnostic < ou = à 50 ans</p> <p>OU association à des lésions multifocales de néoplasies intraépithéliales pancréatiques (Pan-IN) de grade 2/3, quelque soit l'âge</p>	
	<p><i>Dans la cadre de la recherche :</i></p> <p>Association de cancer du pancréas et de TIPMP :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 1 cas de cancer et un cas de TIPMP, apparenté au 1^{er} degré ➤ 1 cas de cancer et 2 cas de TIPMP, quelque soit le lien de parenté avec le cas de cancer ➤ Au moins 2 apparentés avec TIPMP, liés au 1^{er} degré et quelque soit l'âge ➤ Au moins 3 apparentés avec TIPMP, quelque soit le lien de parenté et quel que soit l'âge 	

Syndrome de Peutz-Jeghers

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales	Indications de test	Gène impliqué
Polypes (intestin grêle, côlon, rectum, estomac)	Sein, utérus (dont col), ovaire Pancréas, Poumon, Testicule	Cancer du sein Associé à une des lésions suivantes : - lentiginoses péri-orificielles (péribuccales, muqueuses buccales, régions génitales et anales) - hamartomes multiples -polypes gastro-intestinaux hamartomateux -antécédents familiaux ou personnels d'autres cancers : pancréas / cancers gynécologiques (adénome malin du col de l'utérus / ovaire (cordons sexuels))	<i>STK11</i>

Syndrome de Cowden

Critères diagnostiques	Indications de test	Gène impliqué
<p>Critères pathognomoniques</p> <p>-Lésions cutané-muqueuses:</p> <p>Trichilemmomes multiples ou papules faciales, papillomatose orale, kératose acrale</p> <p>-Maladie de Lhermitte-Duclos (céphalées,nausées, troubles cérébelleux, paralysies des nerfs crâniens)</p> <p>Critères majeurs</p> <p>-Macrocéphalie (PC≥ 3 DS)</p> <p>Anomalie cérébelleuse, hydrocéphalie (LDD).</p>	<p>En l'absence de tout contexte familial, devant :</p> <p>1 critère pathognomonique</p> <p>2 critères dont au moins syndrome de Lhermitte Duclos ou macrocéphalie</p> <p>1 critère majeur et 3 critères mineurs</p> <p>4 critères mineurs</p>	
<p>-Cancer du sein</p> <p>-Cancer de l'endomètre</p> <p>-Cancer de la thyroïde (non médullaire)</p> <p>Critères mineurs</p> <p>-Adénome/Goitre thyroïdien</p> <p>-Mastopathie fibrokystique</p> <p>-Polypes hamartomateux intestinaux</p> <p>-Lipome sous-cutané</p> <p>-Fibromes cutané</p> <p>-Déficience intellectuelle</p> <p>-Tumeur (dont rein) ou malformation génito-urinaire</p>	<p>Syndrome de Cowden familial:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 critère pathognomonique, ou ▪ 1 critère majeur +/- ≥ 1 critère mineurs, ou ▪ 2 critères mineurs, ou ▪ Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (Macrocéphalie, Polypes hamartomateux gastro-intestinaux, Lipomatose, Hémangiomes, Macules pigmentées du gland, DI) 	<p><i>PTEN</i></p>

Syndrome de LI FRAUMENI

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales	Indications de test	Gène
<p>Sarcome des tissus mous (rhabdomyosarcome, léiomyosarcome, liposarcome, fibrosarcome)</p> <p>Ostéosarcome</p> <p>Tumeurs cérébrales (glioblastome, médulloblastome, épendymome, tumeur des plexus choroïdes)</p> <p>Corticosurréalome</p> <p>Sein (préménopausique)</p>	<p>Leucémie aigüe</p> <p>Lymphome</p> <p>Estomac</p> <p>Côlon, rectum</p> <p>Neuroblastome</p> <p>Cancer gonadique à cellules germinales</p> <p>Poumon (de type bronchoalvéolaire chez sujet jeune non fumeur)</p> <p>Mélanome</p> <p>Rein</p>	<p>1 cas de tumeur du spectre étroit < 46 ans <u>et</u> au moins un apparenté du 1^{er} / 2nd degré avec tumeur du spectre étroit < 56 ans, ou avec de multiples tumeurs (en dehors d'un cancer du sein si cas index lui-même atteint d'1 cancer du sein)</p> <p>OU</p> <p>Cancers primitifs multiples chez une même personne dont 2 appartiennent au spectre étroit, dont l'âge de survenue de la 1^{ère} tumeur < 46 ans (à l'exclusion des cancers du sein multiples)</p> <p>OU</p> <p>Patient ayant présenté une tumeur dans le champ d'irradiation d'une précédente tumeur du spectre étroit</p> <p>OU</p> <p>Patient ayant présenté quelque soit l'âge: un corticosurréalome ou d'une tumeur des plexus choroïdes ou un rhabdomyosarcome embryonnaire anaplasique ou un médulloblastome + chez l'enfant/ado: LAL hypodiploïde ou ostéosarcome de la mandibule ou médulloblastome</p> <p>OU</p> <p>Patient ayant présenté un cancer du sein avant 36 ans</p>	<p><i>TP53</i></p>

TUMEURS DERMATOLOGIQUES

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales	Indications de test	Gènes analysés
Mélanome	Pancréas Rein SNC	<p>Mélanomes multiples :</p> <p>> ou = 2 cas de mélanome chez des apparentés (1^{er} ou 2^{ème} degré) < 75 ans</p> <p>> ou = 2 cas de mélanome chez le cas index < 75 ans</p>	<p><i>CDKN2A</i></p> <p><i>CDK4</i></p> <p><i>MITF</i></p> <p><i>MC1R</i></p> <p><i>TERT</i></p> <p><i>BAP1</i></p> <p><i>ACD</i></p> <p><i>POT1</i></p> <p><i>TERF2IP</i></p>
		<p>1 mélanome + 1 cancer pancréas chez 1 même personne</p> <p>OU</p> <p>1 cas de mélanome + 1 cas de cancer du pancréas chez des apparentés au 1^{er} degré</p>	
		<p>Mélanome cutané et antécédent (personnel ou familial) de tumeur du SNC</p>	
		<p>Mélanome cutané et antécédent (personnel ou familial) de mélanome oculaire, de cancer du rein ou mésothéliome</p>	
		<p>Mélanome sporadique diagnostiqué avant 20 ans (dans le cadre de la recherche)</p>	
		<p>Mélanome + autre cancer (dans le cadre de la recherche)</p>	

BAP1

Spectre étroit	Tumeurs non confirmées (données contradictoires)	Indications de test
Tumeurs spitzoïdes atypiques (BAP1-négative en IHC)	Cancer du sein	Mésothéliome avant 50 ans (IHC systématique si mésothéliome, quelque soit l'âge)
Mélanome uvéal		Mélanome uvéal avant 30 ans
Mélanome	Cholangiocarcinome	Au moins 2 tumeurs du spectre étroit chez le même patient Et/Ou chez un patient et un apparenté de 1er ou 2e degré <i>À l'exclusion des familles avec seulement plusieurs cas de mélanome cutané étant donnée sa fréquence élevée dans la population générale</i> <i>Mais « raisonnable » de le faire si panel de gènes contenant CDKN2A et BAP1</i>
Mésothéliome	Méningiome	
Mélanome cutané	Tumeur neuroendocrine	
Cancer du rein à cellules claires	Adénocarcinome pulmonaire non-à petites cellules	
	Cancer de la thyroïde	
Multiples carcinomes basocellulaires		

SYNDROME DE GORLIN

Critères majeurs:

- Carcinomes basocellulaires multiples et /ou < 30 ans
- Kystes odontogéniques
- Pits Palmo-plantaires ≥ 3
- Calcification cérébrale (faux cerveau ++)
- Histoire familiale de Gorlin

Critères mineurs:

- Anomalie congénitale squelette: vertèbres, côtes
- Macrocéphalie
- Dysmorphie faciale: hypertélorisme, bosses frontales
- Fibrome cardiaque ou ovarien
- Médulloblastome, méningiome

Critères Diagnostiques et d'indications de test génétique:
2 critères majeurs ou 1 critère majeur + 2 critères mineurs

Bilan minimal: RX crâne F+P; maxillaire, Gril costal, rachis F+P

TUMEURS RENALES

Spectre étroit	Autres atteintes	Indications de test	Gènes
Cancer rénal papillaire type 1		Cancer papillaire de type 1 quelque soit l'âge	
Cancer rénal papillaire type 2	Léiomyomes cutanés et/ou utérins	Cancer papillaire de type 2 quelque soit l'âge	
Cancer à cellules claires	<p>Hémangioblastome (SNC, moelle épinière, rétine)</p> <p>Phéochromocytome / Paragangliomes</p> <p>Tumeur du sac endo-lymphatique</p> <p>Kystes ou cystadénomes de l'épididyme/du ligament large</p> <p>Kystes pancréatiques</p>	<p>Cancer à cellules claires isolé < 50 ans</p> <p>Cancer à cellules claires et une atteinte du spectre (chez la même personne ou apparenté(s))</p> <p>2 cas de cancer à cellules claires (deux apparentés ou tumeur bilatérale)</p>	<p><i>BAP1, FH, FLCN, MET, PTEN, SDHA/B/C/D, TSC1/2, VHL</i></p>
Tumeur chromophile	<p>Tumeurs cutanées bénignes (trichodiscomes / fibrofolliculomes / acrochordons)</p> <p>Pneumothorax</p> <p>Oncocytome</p>	Tumeur chromophile ou hybride (oncocytome-chromophile) quelque soit l'âge	

NEOPLASIE ENDOCRINIENNE DE TYPE 1 (NEM1)

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales	Indications de test	Gène
<p>-Hyperparathyroïdie primaire (hyperplasie/adénome/récidive post chir)</p> <p>-Tumeurs neuro-endocrines pancréatiques et duodénales, (gastrinome, insulinome, glucagonome, VIPome, somatostatine, autres) +/- fonctionnelles, +/- multisécrétion hormonale en IHC, carcinoïdes gastriques à cellules ECL (enterochromaffin-like)</p> <p>-Tumeurs antéhypophysaires (adénome hypophysaire)</p> <p>-Tumeurs de la corticosurrénale</p> <p>-Tumeur neuro-endocrines thymiques/ bronchiques</p>	<p>Lipomes, fibromes, angiofibromes, lentigines, naevi, mélanomes</p> <p>Ependymomes, méningiomes</p> <p>Tumeurs conjonctives, sarcomes</p>	<p>Au moins 2 atteintes cardinales sur 5 chez le cas index</p>	<p><i>MEN1</i></p>
		<p>1 atteinte cardinale < 50 ans</p>	
		<p>1 atteinte cardinale et 1 apparenté au 1^{er} degré avec 1 atteinte du spectre étroit</p>	

Tumeurs Endocrines Duodéno-Pancréatiques Sécrétantes

Gastrinome (Sd Zollinger Ellison), Insulinome, Glucagonome, VIPome

ou Non Fonctionnelles

Isolée(s)

Sporadique

Familial
1^{er} ou 2nd degré

Unique
<50ans
ou ZE

Multiple

Syndromique

Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

Associée(s) à

- Adénome/Hyperplasie des parathyroïdies
- Adénome antéhypophysaire
- Tissus neuroendocrine diffus, thymus, bronches
- Cortex surrénalien
- Histoire familiale

Syndromique

Von Hippel Lindau

Associée(s) à

- Hémangioblastome du SNC
- Hémangioblastome de la rétine
- Cancer à cellules claires / kystes multiples du rein
- Kystes pancréatiques multiples
- Phéochromocytome / Paragangliomes
- Tumeur du sac endolymphatique
- Histoire familiale

MEN1

Séquençage 9 exons codants
Recherche de grands réarrangements

VHL

Séquençage 3 exons codants
Recherche de grands réarrangements

NEOPLASIE ENDOCRINIENNE DE TYPE 2 (NEM2)

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales du spectre	Indications de test	Gène
Cancer Médullaire de la Thyroïde (CMT)	<p>NEM2A (<i>DPS 3 ans</i>) Phéochromocytome, Paragangliome Hyperparathyroïdie primaire, Notalgia ou amylose cutanée, Maladie de Hirschsprung</p>	Devant tout CMT	<i>RET</i>
	<p>NEM2B (<i>DPS 1 an</i>) Phéochromocytome, Paragangliome, Ganglioneuromatose (neuromes muqueux, anomalies gastro-intestinales, anomalies urinaires, hypertrophie des nerfs de la cornée, absence de larmes), Dysmorphie marfanoïde, anomalies squelettiques</p>	1 patient avec 2 tumeurs endocrines caractéristiques de NEM2	
		1 cas de NEM2 ayant au moins 1 apparenté du 1 ^{er} degré présentant 1 des tumeurs endocrines caractéristiques de NEM2	

Cancer de la thyroïde de type papillaire/folliculaire

Spectre étroit	Indications de test
Cancer Papillaire/ Folliculaire de la Thyroïde	<ul style="list-style-type: none">- Tout cancer thyroïdien Papillaire/ Folliculaire avant 30 ans- 2 apparentés atteints au 1^{er} degré, dont un avant 30 ans- 3 apparentés atteints au 1^{er} degré

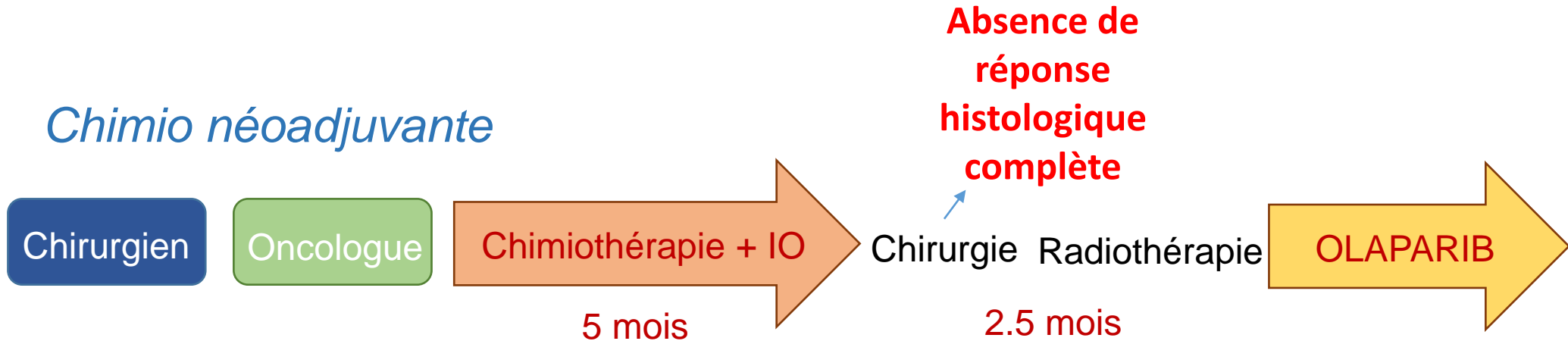
Critères pour le domaine Théranostique

AMM avec Variation *BRCA* constitutionnelle=germinale

	Autorisation	Besoin statut <i>BRCA</i> pour le théranostique si ...
SEIN	Accès précoce Olaparib cancer sein localement avancé / métastatique HER2 négatif avec variation germinale <i>BRCA1/2</i>	<p>➤ Triple négatif:</p> <ul style="list-style-type: none">• néoadjuvant sans réponse histologique complète• adjuvant ≥ 20 mm sur pièce opératoire ou si ganglion(s) envahi(s) (pT2 ou pN+) <p>➤ RH+ HER2- :</p> <ul style="list-style-type: none">• Chimiothérapie néoadjuvante ou• ≥ 4 ganglions atteints après chirurgie
PANCREAS	Avis favorable liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux option de traitement d'entretien	Adénocarcinome métastatique avec variation germinale <i>BRCA1/2</i> Sans signe de progression après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de 1e ligne à base de platine Et qui ne sont pas éligibles à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine

Parcours patiente: Triple négatif

Chimio néoadjuvante



Chimio adjuvante

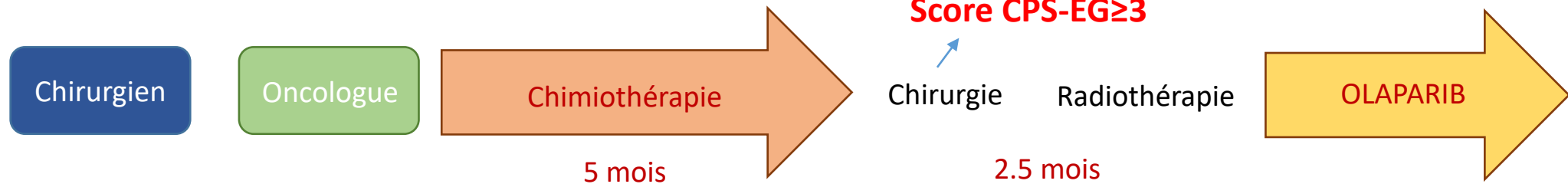


> ou = à 20mm sur pièce opératoire ou ganglion(s) envahi(s) pT2 ou pN+

Parcours patiente: RH+ HER2-

Chimio néoadjuvante

(peu de patientes, env 150/an, grosse tumeur agressive)



Chimio adjuvante



Analyse génétique Tumorale en première intention

(constitutionnelle si échec ou impossibilité de l'analyse tumorale)

	Autorisation	Besoin statut BRCA pour le théranostique si ...
OVAIRE <i>Tous sauf :</i> <i>-Séreux ou</i> <i>Endométriöide</i> <i>de bas grade</i> <i>-Borderline</i> <i>sans</i> <i>chimiothérapie</i>	AMM traitement d'entretien de 1e ligne	Cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif Et qui sont en réponse partielle ou complète à une 1e ligne de traitement associant chimiothérapie à base de platine au bévacizumab Et dont le cancer est déficient en recombinaison homologue= variation pathogène/probablement pathogène germinale et /ou somatique des gènes <i>BRCA1/2</i> et/ou une instabilité génomique (score HRD positif CGFL :score supérieur ou égal à 42).
PROSTATE	Avis favorable au remboursement Olaparib traitement 3ème ligne	Adénocarcinome métastatique résistant à la castration et ayant progressé après un traitement hormonal par enzalutamide ou acétate d'abiratérone

Parcours classique non urgent

Patient adressé pour recherche de prédisposition familiale



Consultation en oncogénétique
Prélèvement sanguin



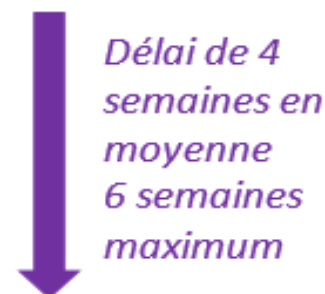
Rendu de résultat au patient en consultation ou téléconsultation sans urgence, puis au médecin par courrier

Parcours théranostique

Patient adressé pour recherche de variation BRCA



Consultation en oncogénétique
Prélèvement sanguin



Rendu de résultat En urgence au médecin demandeur de la consultation par courrier

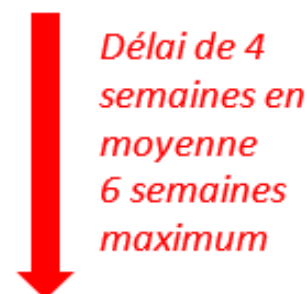
Parcours urgent (Chirurgie prophylactique ou Radiothérapie)

Patient adressé pour décision thérapeutique urgente

CGFL: 5 Créneaux /semaine
CHU: 2 à 4 Créneaux /semaine



Consultation en oncogénétique
Prélèvement sanguin



Rendu de résultat En urgence au médecin demandeur de la consultation par courrier et au patient par consultation/téléconsultation

Possibilités d'amélioration du circuit

➤ Pour améliorer les délais consultations classiques:

Limiter les consultations avec patients asymptomatiques s'il existe une personne symptomatique vivante dans la famille

➤ Pour améliorer les délais consultations théranostiques:

Analyses tumorales en première intention pour l'ovaire et la prostate

➤ Pour améliorer les délais consultations de façon générale:

-Mise en place d'un bon de demande de consultation oncogénétique pour mieux cibler les demandes et adapter les délais de consultation

-Si le patient le souhaite, favoriser les consultations depuis le domicile via une téléconsultation puis, si nécessaire, prélèvement sanguin sur le CH de proximité.

➤ Consultation de groupe

Pour toute question, nous sommes disponibles :

Secrétariat CHU

- Tel 03 80 29 53 13
- Fax 03 80 29 32 66
- oncogenetique@chu-dijon.fr

Secrétariat CGFL

- Tel 03 45 34 80 82
- secretariat-genetique@cgfl.fr

Oncogénéticiens :

- Dr Sophie Nambot sophie.nambot@chu-dijon.fr
- Dr Manon Reda mreda@cgfl.fr
- Dr Benoit Mazel benoit.mazel@chu-dijon.fr
- Pr Laurence Faivre laurence.faivre@chu-dijon.fr

Conseillères en génétique :

- Me SAWKA Caroline caroline.sawka@chu-dijon.fr
- Me Amandine BAURAND amandine.baurand@chu-dijon.fr
- Me Amandine BEAUDOUIN abeaudouin@cgfl.fr
- Me Léa PATAY lea.patay@chu-dijon.fr
- Me Juliette SANTENARD juliette.santenard@chu-dijon.fr



Consultations avancées

Chalon: 1 CG/semaine
Mâcon: 3 CG/ 2 mois
Auxerre: 1 CG /2 mois
et visio/15j
Nevers: 1 visio/mois

Activités transversales du service

- Etude EXTRICAN (identification de nouveaux gènes de prédisposition aux cancers)
- Participation à des études menées par des centres extérieurs (GEMO/GENEPSO/CO-FAT2/ COVAR...)
- Hôpital de jour pour le suivi des patients *TP53*
- Conférences grand public
- Éducation thérapeutique
- Groupe de paroles « Café-Muthé »

