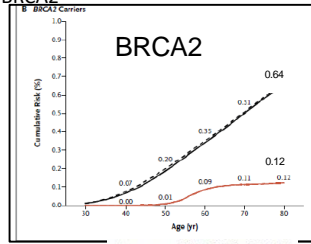
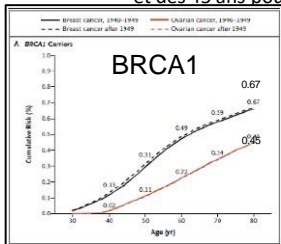


Syndrome sein-ovaire

- 5 à 10 % des cancers du sein et/ou de l'ovaire.
- Prédilection génétique à *transmission autosomique dominante* par altération génétique constitutionnelle de **BRCA1** (chromosome 17) ou **BRCA2** (chromosome 19)
 - ↳ **réparation des cassures double brin de l'ADN** (recombinaison homologue).
- BRCA1 : 🗡️ cancer sein, ovaire
- BRCA2 : 🗡️ cancer sein, ovaire, prostate, pancréas

| Altération génétique constitutionnelle de : | BRCA1 | BRCA2 |
|--|-----------|-----------|
| Risque de cancer du sein avant 70 ans chez la femme : | 51 à 75 % | 33 à 64 % |
| Risque de cancer du sein avant 70 ans chez l'homme : | 0% | 6% |
| Risque de cancer de l'ovaire avant 70 ans : | 22 à 51 % | 4 à 18 % |
| Risque de cancer de prostate avant 70 ans chez l'homme : | 0% | 5-25% |

- Conseil génétique pour recherche mutation BRCA1/2 spécialisé (basé sur sore d' Eisenger) :
 - *Plusieurs cancers du sein dans une même branche familiale*
 - *Cancer du sein < 40 ans*
 - *Cancer du sein controlatéral et/ou multifocal*
 - *Cancer de l'ovaire*
 - *Cancer du sein chez homme*
- Surveillance clinique et radiologique
 - Ex. clinique mammaire 2*/ an dès > 20 ans par médecin référent
 - IRM mammaire annuelle + mammographie oblique externe + écho mammaire dès > 30 ans
 - Surveillance gynécologique annuelle dès > 35 ans +/- écho endovaginale
- Traitements curatifs: inhibiteurs de PARP
- Traitements préventifs
 - Mastectomie bilatérale prophylactique
 - Ovariectomie prophylactique dès 40 and pour BRCA1 et dès 45 ans pour BRCA2



Hartmann, NEJM 2016; 374: 454

ONCOGENETIQUE

5 à 10% des cancers, souvent < 40 ans

Polypose adénomateuse familiale (PAF)

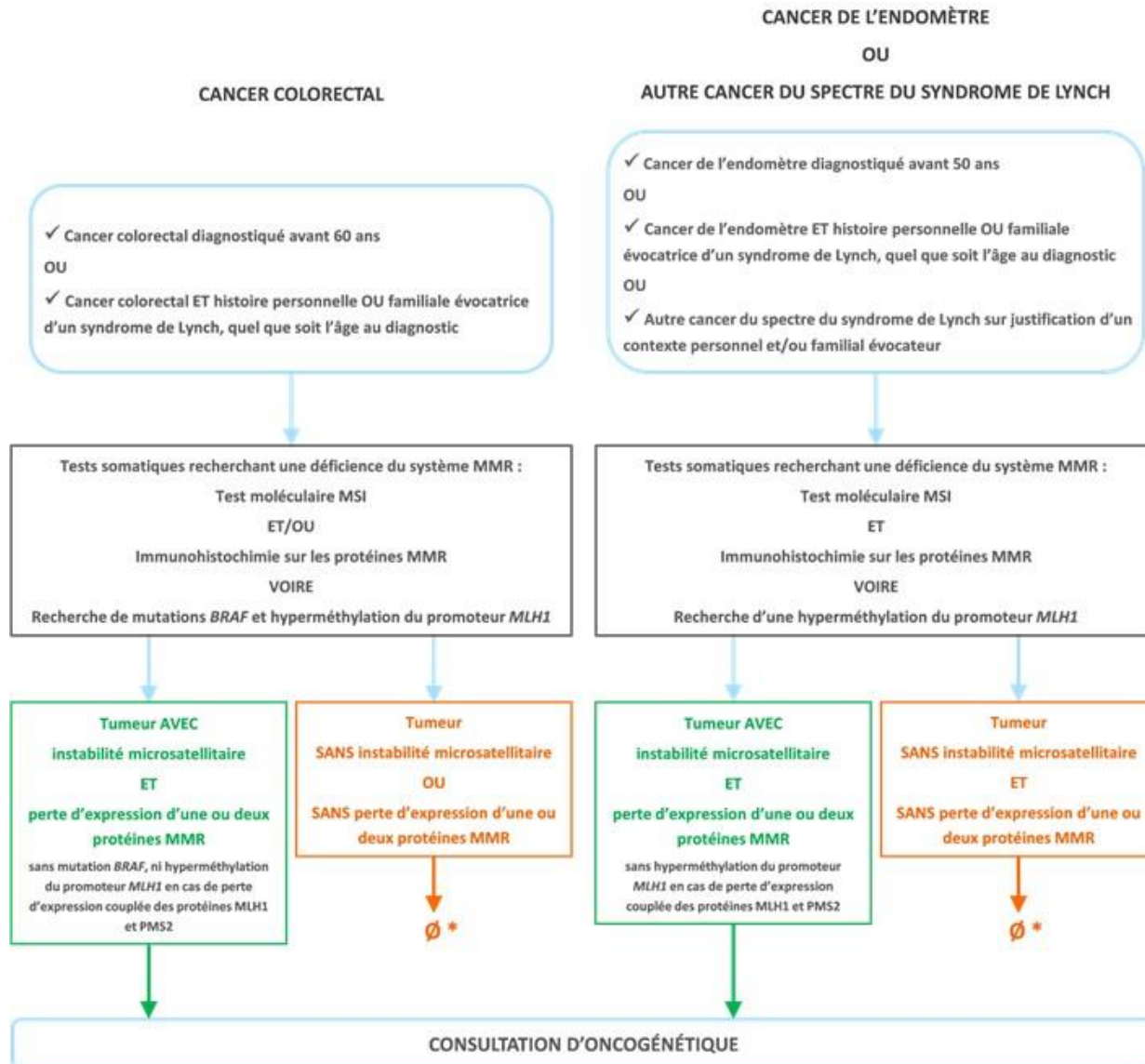
- 1 % des cancers colorectaux
- Prédilection génétique à transmission *autosomique dominante* par mutation germinale autosomique dominante du gène **APC**
- Risque de CCR: 100% à 40 ans (précédés de polypes adénomateux dès adolescence)
 - => Coloscopie annuelle avec chromoscopie > puberté 12 ans, duodénoscopie avec biopsie papille tous 1 - 2 ans
- Prise en charge: Proctocolectomie totale avec anastomose iléo-anale ou iléo-rectale dès 20 ans
- Celecoxib en adjuvant
- Diagnostic différentiel
 - **Sd de Gardner**: os, les tissus mous et les tissus endocriniens
 - **Sd de Turcot**: tumeurs cérébrales
 - **Sd de Peutz-Jeghers (mutation LKB1), sd de Cowden (mutation PTEN)**
 - **Polypose juvénile**

| PRÉDISPOSITIONS GÉNÉTIQUES | PRINCIPAUX GÈNES ASSOCIÉS |
|---|---|
| SYNDROME SEINS-OVAIRES | BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51 |
| SYNDROME DE LYNCH | MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM |
| ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX | AIP |
| ATAXIE-TÉLANGIECTASIE | ATM, MRE11A |
| CANCER GASTRIQUE DIFFUS FAMILIAL | CDH1 |
| CARCINOME PAPILLAIRE RÉNAL HÉRÉDITAIRE | FH, MET |
| HYPERPARATHYROIDISME | CDCT3, CASR |
| MALADIE DE COWDEN | PTEN, PIK3CA, AKT1 |
| MALADIE DE FANCONI | FANC |
| MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU | VHL |
| MÉLANOME MALIN FAMILIAL | CDKN2A, MITF, BAP1, POT1, CDK4 |
| NÉOPLASIES ENDOCRINIENNES | MEN1, RET, CDKN1B |
| NEUROFIBROMATOSES | NF1, NF2, LZTR1, SMARCB1, SPRED1, SMARCE1 |
| PHÉOCHROMOCYTOME-PARANGANGLIOME HÉRÉDITAIRE | SDH, TMEM127, MAX, EPAS1 |
| POLYPOSES ADÉNOMATEUSES FAMILIALES | APC, MUTYH, POLE, POLD1, NTHL1 |
| RÉTINOBLASTOME | RB1 |
| SYNDROME DE BIRT-HOGG-DUBÉ | FLCN |
| SYNDROME DE BLOOM | BLM |
| SYNDROME DE CARNEY | PRKAR1A, ARMC5 |
| SYNDROME DE GORLIN | PTCH1, PTCH2, SUFU |
| SYNDROME DE LI-FRAUMENI | TP53, CHEK2 |
| SYNDROME DE NIJMEGEN | NBN |
| SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS | STK11 |
| SYNDROME DE POLYPOSE JUVÉNILE | BMPR1A, SMAD4 |
| SYNDROME DE WERNER | WRN |
| XERODERMA PIGMENTOSUM | XP |

Syndrome de Lynch (ou HNPCC)

- 2 à 5 % de l'ensemble des cancers colorectaux.
 - => Risque de CCR: 10% à 50 ans, 30-40% à 70ans
 - Prédilection génétique à transmission *autosomique dominante* par altération génétique constitutionnelle d'un gène impliqué dans le système d'identification et de réparation des mésappariements de l'ADN : le système **MMR pour MisMatchRepair**.
 - 4 gènes : **MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM**
 - Spectre du syndrome de Lynch: est risque avant 70 ans
 - **Cancer colorectal (et grêle): 31% ↓, 38% ↓**
 - **Cancer de l'endomètre: 33%**
 - **Cancers urothéliaux des voies excrétrices (bassinnet & uretères): 1.9%**
 - Cancer de l'estomac: 0.7%
 - Cancers des voies biliaires: 0.6%
 - Cancer du sein, pancréas, ovaire (sd de Lynch II)
 - Discutés: rein, prostate, cerveau, glandes sébacées *Kastrinos J Clin Oncol 2017; 35:2165*
 - **Critères d'Amsterdam II => consultation d'oncogénétique:**
 - ≥ 3 cas de cancers du syndrome de Lynch chez des apparentés au premier degré,
 - sur ≥ 2 générations successives,
 - dont ≥ 1 cas diagnostiqué avant 50 ans.
 - **Recherche statut MSI** (voir page 2 de la fiche)
 - **Cancer colorectal < 60 ans,**
 - Cancer de l'endomètre < 50 ans (discutable 50-60 ans)
 - **Cancers multiples** (synchrones ou métachrones) du spectre du syndrome de Lynch chez un même patient, quel que soit son âge,
 - cancer colorectal chez un patient avec **antécédents familiaux** de cancer(s) du spectre du syndrome de Lynch chez ≥ 1 apparenté au premier degré
- => pour pré-criblage *somatique (consult oncogénétique)* : Instabilité des séquences microsatellites (**phénotype MSI pour MicroSatellite Instability**) par perte de fidélité de la réplication de l'ADN et **défaut d'expression d'une ou 2 protéines du MMR (defective MMR)**
- ↳ Si positif: étude *constitutionnelle* des gènes MMR.
- Attention: **MSI non spécifique du syndrome de Lynch** car observée dans environ 15 % des cancers coliques sporadiques (hyperméthylation du promoteur du gène **MLH1**, souvent associée à une mutation du gène **BRAF**) => si extinction MLH1 => recherche mutation BRAFV600E
 - **Prise en charge** : surveillance (coloscopie avec coloration (chromoscopie) tous les 1-2 ans à partir de 20 ans, écho endovaginale tous 2 ans si > 30 ans +/- biopsie endométriale > 35 ans, cytologie urinaire/échographie vésicale tous les 1 à 2 ans > 35 ans) et/ou la chirurgie prophylactique, adaptée aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée (hystérectomie, ovariectomie, colectomie segmentaire ou la colectomie subtotal avec anastomose iléorectale).

Indication de recherche de statut tumoral MSI



* 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 envisagée.