

Prédispositions génétiques aux cancers

CANCERS SEIN +/- OVAIRES

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales	Indications de test	Gènes analysés
Sein Ovaire Trompe	Pancréas Prostate	1 cas de cancer du sein et 1 cas de cancer de l'ovaire	Panel sein/ovaire (Panel sein + gènes <i>RAD51C</i> et <i>RAD51D</i>)
		3 cas de cancer du sein < 80 ans chez des apparentés au 1 ^{er} ou 2 nd degré passant par un homme	Panel sein : <i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> <i>PALB2</i> <i>PTEN</i> <i>TP53</i> <i>CDH1</i> <i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i> <i>EPCAM</i>
		2 cas de cancer du sein dont 1 avant 50 ans chez des apparentés au 1 ^{er} ou 2 nd degré passant par un homme	
		1 cas de cancer du sein bilatéral dont un avant 50 ans	
		1 cas de cancer du sein avant 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	
Sein (lobulaire)	Côlon (à cellules indépendantes)	2 cancers du sein lobulaire chez des apparentés au 1 ^{er} ou 2 nd degré passant par un homme	
Estomac (diffus ou à cellules indépendantes)		1 cas de cancer du sein lobulaire invasif et de cancer gastrique diffus (ou à cellules indépendantes ou de cancer colorectal à cellules indépendantes) chez la même personne	
		1 cas de cancer lobulaire du sein bilatéral dont 1 avant 50 ans	

Prédispositions génétiques aux cancers

CANCER OVAIRE CHEZ LE CAS INDEX

Type histologique	Autres atteintes tumorales	Indications de test	Gènes analysés
Séreux de haut grade	Sein Pancréas Prostate	Cancer de l'ovaire isolé > 70 ans : analyse tumorale SEULE <i>(sauf mutation identifiée en tumoral => analyse constit. ciblée)</i>	BRCA1 et BRCA2 en tumoral en URGENCE
		Cancer de l'ovaire < 70 ans	Analyse tumorale BRCA1 et BRCA2 en URGENCE En constitutionnel (sans urgence) : panel sein/ovaire
		Cancer de l'ovaire et antécédent(s) de cancer sein et/ou ovaire <i>(ne pas tenir compte des cancers du sein > 80 ans)</i>	<i>RAD51C</i> <i>RAD51D</i> <i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i> <i>EPCAM</i>
Endométriode de haut grade Cellules claires Indifférencié			
Endométriode Cellules claires Mucineux	Côlon, rectum	Analyse tumorale RER et IHC MMR	<i>Selon résultats et famille : +/- en constitutionnel : panel digestif</i>
Séreux de bas grade, tumeurs borderlines		Aucune analyse (ni somatique, ni constitutionnelle) <i>Si âge jeune ou antécédents familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique : stockage et discussion en RCP</i>	

Prédispositions génétiques aux cancers

CANCERS PROSTATE

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales	Indications de test	Gènes analysés
Prostate	Sein Ovaire Pancréas	Au moins 3 cas de cancer de la prostate au 1 ^{er} ou 2 ^{ème} degré	<i>BRCA1, BRCA2, PALB2, HOXB13_G84E</i>
		2 cas de cancer de la prostate dont 1 avant 55 ans	
		1 cas de cancer de la prostate avant 50 ans	
		1 cas de cancer de la prostate avec un Gleason > ou= à 8 quelque soit l'âge	
		<i>A discuter au cas par cas : 1 cas de cancer de la prostate d'emblée métastatique</i>	
		Cancer de la prostate avec ATCD familiaux de cancers du sein et/ou de l'ovaire sans meilleur cas index disponible	

Prédispositions génétiques aux cancers

CANCERS DIGESTIFS : Syndrome de Lynch

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales	En première intention : RER/IHC
<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 (endométriode/cellules claires)</p> <p><i>Syndrome de Turcot:</i></p> <p>Médulloblastome, glioblastome</p> <p><i>Syndrome de Muir-Torre</i></p> <p>Adénome sébacé</p> <p>Sébacéome</p> <p>Carcinome sébacé</p>	<p>Indications de la recherche d'instabilité des microsatellites</p> <p>Sur toute tumeur du spectre du syndrome de Lynch</p> <p><i>Si RER et IHC incohérentes : refaire avant de lancer le panel</i></p>

Amsterdam I : Au moins 3 sujets atteints de cancers du spectre Lynch restreint

- Au moins 1 sujet est parent au 1er degré avec 2 autres
- Au moins 2 générations successives
- Au moins 1 cas < 50 ans
- PAF exclue

Amsterdam II : même critères mais avec le spectre Lynch étendu

Prédispositions génétiques aux cancers

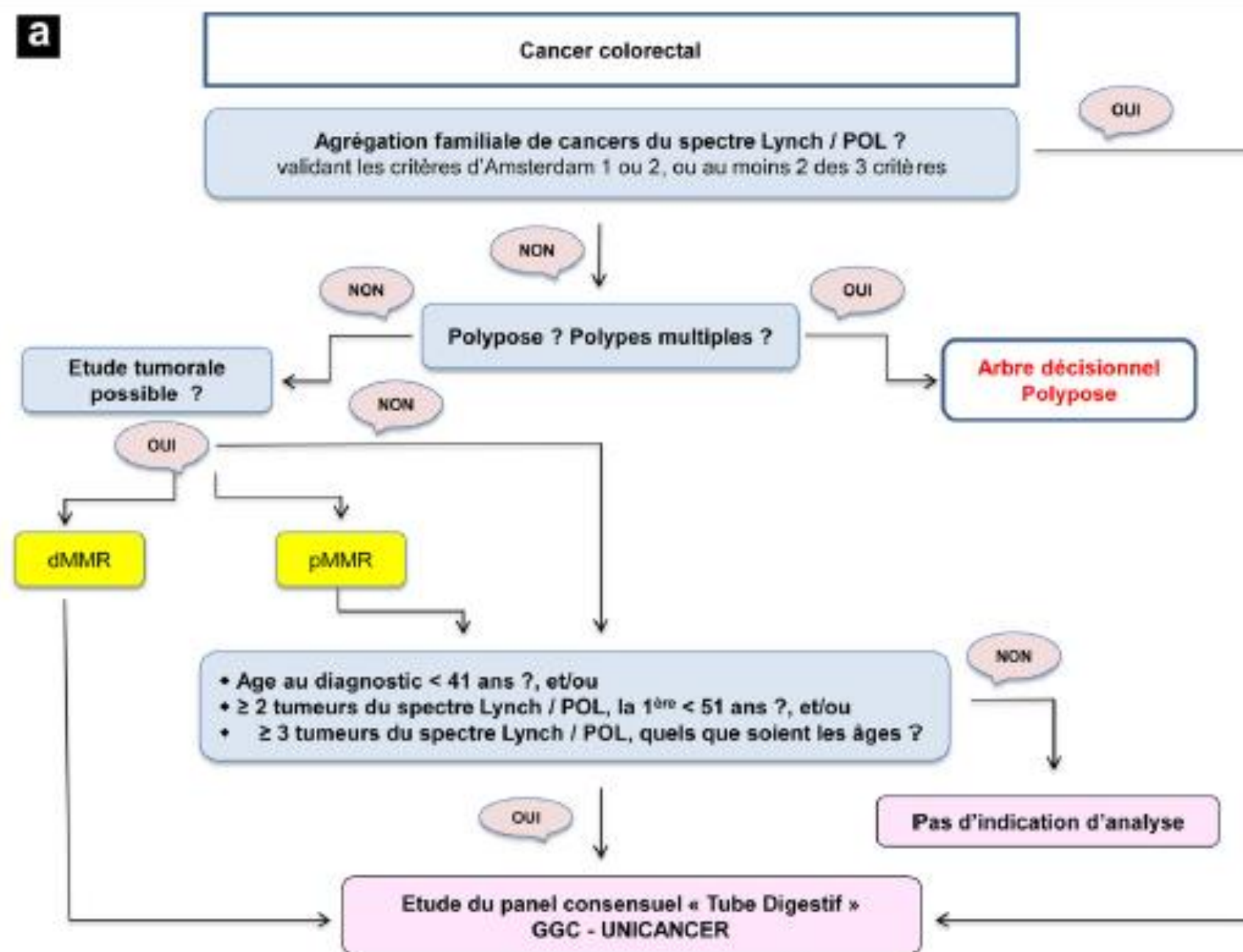
CANCERS DIGESTIFS : Syndrome de Lynch

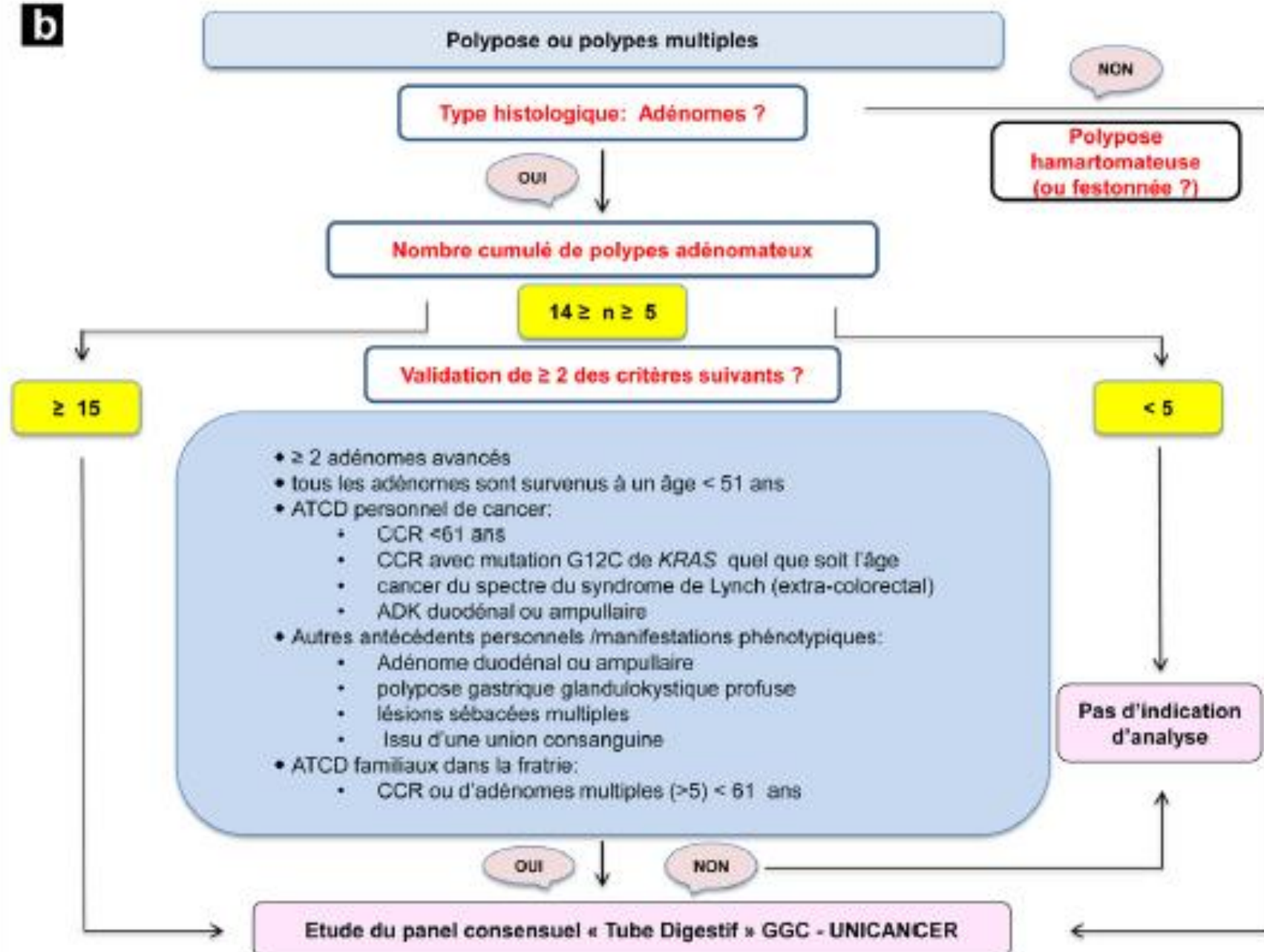
Spectre étroit	Autres atteintes tumorales	Indications de test	Gènes analysés
<p>Cancer colorectal</p> <p>Endomètre</p> <p>Voies urinaires supérieures</p> <p>Intestin grêle</p>	<p>Estomac</p> <p>Voies biliaires, Cholangiocarcinome</p> <p>Ovaire</p> <p><i>Syndrome de Turcot:</i> Médulloblastome, glioblastome</p> <p><i>Syndrome de Muir-Torre</i></p> <p>Adénome sébacé</p> <p>Sébacéome</p> <p>Carcinome sébacé</p>	<p><i>En l'absence de polypes adénomateux multiples ou de polypose</i></p> <p>- Critères individuels:</p> <p>1. Toute tumeur du spectre Lynch, y compris cutanées, de phénotype dMMR=phénotype MSI et/ou anomalie en IHC (et absence de mutation <i>BRAF</i> et d'hyperméthylation du promoteur <i>MLH1</i>)</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>- Critères familiaux : agrégation familiale de cancers du spectre Lynch ou POL au moins deux 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 	<p><i>MLH1</i></p> <p><i>MSH2</i></p> <p><i>MSH6</i></p> <p><i>PMS2</i></p> <p><i>EPCAM</i></p> <p><i>APC</i></p> <p><i>MUTYH</i></p> <p><i>POLD1</i></p> <p><i>POLE</i></p> <p><i>BMPR1A</i></p> <p><i>SMAD4</i></p> <p><i>STK11</i></p> <p><i>PTEN</i></p> <p><i>CDH1</i></p>

Prédispositions génétiques aux cancers

CANCERS DIGESTIFS : hors syndrome de Lynch

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales	Indications de test	Gènes analysés
<p>Cancer colorectal</p> <p>ADK endomètre</p> <p>Tumeurs cérébrales</p>		<p>Critères identiques à celui du syndrome de Lynch</p> <p><i>Au niveau SOMATIQUE :</i> <i>Généralement pas de défaillance MMR mais non exclue (inactivation somatique des 2 allèles d'un gène MMR dans le contexte de l'instabilité génétique induite par la perte de fonction d'édition de la polymérase POLE/POLD1)</i></p>	<p><i>POLE</i> <i>POLD1</i> <i>(cf. panel)</i></p>
<p>Estomac (diffus = linite gastrique)</p>	<p>Sein (lobulaire)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer diffus < 45 ans - Cancer diffus ET foyers multiples en bague à chaton ou de carcinome in situ - Multiples foyers de cellules en bagues à chaton (sous forme de carcinome in situ ou de foci pagétoïdes) sur biopsies gastriques systématiques - ≥ 2 cancer gastriques 1er ou 2ème D dont un cancer diffus (qlq soient les âges) - Cancer diffus et cancer du sein lobulaire dont un < 51 ans (agregation perso/familiale) - Cancer diffus et fente labiopalatine (agregation perso/familiale) 	<p><i>CDH1</i> <i>(cf. panel)</i></p>

a

b

CANCERS DIGESTIFS : Polypose - *Penser au stockage si antécédents incomplets !!*

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales	Indications de test	Gènes analysés
Polyposes adenomateuses familiales	T. 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 / vilieux exclusivement / associés à des lésions de dysplasie de haut grade) -Au moins 1 adénome >1cm ou en haut grade ou vilieux < 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 KRAS 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 duodénal ou d'ADK duodénal/ampullaire -Polypose gastrique glandulokystique profuse -Lésions sébacées multiples -Patient issu d'une union consanguine 	<p><i>MLH1</i></p> <p><i>MSH2</i></p> <p><i>MSH6</i></p> <p><i>PMS2</i></p> <p><i>EPCAM</i></p>
Polyposes adenomateuses familiales	Côlon Rectum Duodénum	<p>Polypose adénomateuse gastrique</p> <p>Polypose hamartomateuse ou festonnée (<i>Si la présence de lésions festonnées associées aux adénomes et/ou aux hamartomes colorectaux est possible, aucun gène de polypose festonnée pure n'a été identifié à ce jour. Les patients avec polypose festonnée peuvent néanmoins bénéficier de l'analyse du panel en raison des chevauchements phénotypiques possibles</i>)</p> <p>Patient avec tumeur desmoïde ou hépatoblastome ne présentant pas de variant pathogène tumoral de la beta-caténine (gène APC)</p>	<p><i>APC</i></p> <p><i>MUTYH</i></p> <p><i>POLD1</i></p> <p><i>POLE</i></p> <p><i>BMPR1A</i></p> <p><i>SMAD4</i></p> <p><i>STK11</i></p> <p><i>PTEN</i></p> <p><i>CDH1</i></p>

Prédispositions génétiques aux cancers

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

Prédispositions génétiques aux cancers

CANCER PANCREATIQUE

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

Prédispositions génétiques aux cancers

TUMEURS DERMATOLOGIQUES

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

Prédispositions génétiques aux cancers

BAP1

Spectre étroit	Tumeurs non confirmées (données contradictoires)	Indications de test
Tumeurs spitzoïdes atypiques BAP1-nég en IHC	Cancer du sein	Mésothéliome avant 50 ans (IHC systématique si mésothéliome, quel que soit l'âge)
Mélanome uvéal	Cholangiocarcinome	Mélanome uvéal avant 30 ans
Mésothéliome	Méningiome	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>
Mélanome cutané	Tumeur neuroendocrine	
Cancer du rein à cellules claires	Adénocarcinome pulmonaire non-à petites cellules	ATCD de cancers multiples (toutes localisations) chez plusieurs apparentés du 1er ou 2e degré
Multiples carcinomes basocellulaires	Cancer de la thyroïde	

Prédispositions génétiques aux cancers

TUMEURS RENALES

Spectre étroit	Autres atteintes	Indications de test	Gènes analysés
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	Hémangioblastome (SNC, moelle épinière, rétine) Phéochromocytome / Paragangliomes Tumeur du sac endo-lymphatique Kystes ou cystadénomes de l'épididyme/du ligament large Kystes pancréatiques	Cancer à cellules claires isolé < 50 ans Cancer à cellules claires et une atteinte du spectre (chez la même personne ou apparenté(s)) 2 cas de cancer à cellules claires (deux apparentés ou tumeur bilatérale)	<i>VHL</i> <i>FLCN</i> <i>MET</i> <i>FH</i> <i>SDHB</i> <i>BAP1</i>
Tumeur chromophile	Tumeurs cutanées bénignes (trichodiscomes / fibrofolliculomes / acrochordons) Pneumothorax Oncocytome	Tumeur chromophile ou hybride (oncocytome-chromophile) quelque soit l'âge	
2 cas de cancer du rein (et/ou 3 fausses couches spontanées)			Caryotype (en plus du panel)

Prédispositions génétiques aux cancers

Syndrome de LI FRAUMENI (LFS)

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 avant 46 ans <u>et</u> au moins un apparenté du 1^{er} ou 2nd degré avec tumeur du spectre étroit avant 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 avant 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 osteosarcome de la mandibule ou medulloblastome</p> <p>OU</p> <p>Patient ayant présenté un cancer du sein avant 36 ans</p>	<p><i>TP53</i></p>

Prédispositions génétiques aux cancers

NEOPLASIE ENDOCRINIENNE DE TYPE 1 (NEM1)

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales	Indications de test	Gène impliqué
<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>	<i>MEN1</i>
		<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>	

Prédispositions génétiques aux cancers

NEOPLASIE ENDOCRINIENNE DE TYPE 2 (NEM2)

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales du spectre	Indications de test	Gène impliqué
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	