

CRITÈRES D'INDICATION DE TESTS EN ONCOGENETIQUE

MISE À JOUR DU 17 AVRIL 2020

À L'INITIATIVE DU RÉSEAU ONCOGENE BOURGOGNE-FRANCHE COMTE

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 chez des apparentés au 1 ^{er} ou 2 nd degré < 80 ans	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	
		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) Estomac (diffus ou à cellules indépendantes)	Côlon (à cellules indépendantes)	2 cancers du sein lobulaire chez des apparentés au 1 ^{er} ou 2 nd degré	
		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
Endométrioïde de haut grade		Cancer de l'ovaire < 70 ans	Analyse tumorale BRCA1 et BRCA2 en URGENCE En constitutionnel sans urgence : panel sein/ovaire
Cellules claires Indifférencié		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>	
Endométrioïde de grade I 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		<p>Aucune analyse (ni somatique, ni constitutionnelle) <i>Si âge jeune ou antécédents familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique : stockage et discussion en RCP</i></p>	

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 ^{eme} degré	BRCA2 (+ BRCA1, PALB2, PTEN, TP53, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)
		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	

Remarque

Le gène *HOXB13* et la variation LncRNA du gène *CASC19* peuvent être analysés en plus, dans le cadre de la recherche (mise au point en cours pour les intégrer dans le panel du CGFL)

Prédispositions génétiques aux cancers

CANCERS DIGESTIFS

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales	Indications de test	Gènes analysés
<p>Syndrome de Lynch</p> <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>	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer du spectre si phénotype MSI (et absence de mutation <i>BRAF</i> et d'hyperméthylation du promoteur <i>MLH1</i>) - Cancer colorectal < 45 ans ou cancer endomètre haut grade < 50 ans sans facteur de risque (<40 ans si bas grade + surpoids/diabète) quelque soit le phénotype tumoral (<i>RER et IHC à faire en parallèle</i>) - 2 cas de cancer du spectre étroit dont 1 < 50 ans - 3 cas de cancer du spectre étroit < 80 ans - <i>A discuter</i> : si RER non-déterminé ou négatif sur tumeur autre que colorectal - <i>Cancer colorectal isolé et MSS > 45 ans ou cancer endomètre/ovaire > 55 ans isolé, pas de panel digestif (mais panel sein/ovaire selon l'histologie)</i> <p>Indications de la recherche d'instabilité des microsatellites : Sur toute tumeur du spectre du syndrome de Lynch survenue avant 60 ans OU Histoire familiale de tumeur du spectre du syndrome de Lynch sans âge précoce</p> <p><i>Si RER et IHC incohérentes : refaire avant de lancer le panel</i> <i>Tumeur du cardia : RER en 1^{ère} intention avant de lancer le panel</i></p>	<p><i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i> <i>EPCAM</i> <i>APC</i> <i>MUTYH</i> <i>POLD1</i> <i>POLE</i> <i>BMPR1A</i> <i>SMAD4</i> <i>STK11</i> <i>PTEN</i> <i>CDH1</i></p>

CANCERS DIGESTIFS (suite) Penser au stockage si antécédents incomplets !!

Spectre étroit	Autres atteintes tumorales	Indications de test	Gènes analysés
Polyposes adénomateuses familiales	Ostéomes mandibulaires	Polypes multiples (dont festonnés) avec ou sans antécédent familial de polypose: si > 15 polypes avant 35 ans OU si 2 générations atteintes	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2
Polyposes adénomateuses familiales	Côlon Rectum Duodénum	Nombre cumulé d'adénomes > OU = à 15, quel que soit l'âge	EPCAM
		Nombre cumulé d'adénomes compris entre 10 et 14 avant l'âge de 60 ans	APC
		5 et 9 adénomes (prouvés histologiquement) et au moins 1 des critères suivants (<i>et analyses somatiques non en faveur d'un syndrome de Lynch</i>) : - Tous les adénomes sont survenus avant 40 ans - Au moins 5 de ces adénomes sont "avancés" : ≥ 10mm / tubulo-villeux / vilieux exclusivement / associés à des lésions de dysplasie de haut grade - Cancer colorectal associé avant 60 ans - Adénomes duodénaux associés - 1 ou plusieurs adénomes / carcinomes sébacés ou lésions d'hyperplasie sébacée multiples et/ou de grande taille avant l'âge de 50 ans associés	MUTYH POLD1 POLE BMP1A SMAD4 STK11 PTEN CDH1
Estomac (diffus héréditaire ou cellules en bagues à chaton)	Sein (lobulaire)	Au moins 2 cas de cancer de l'estomac indifférencié chez des apparentés du 1 ^{er} ou 2 nd degré dont un avant 50 ans ou 3 cas quelque soit l'âge	CDH1
		1 cas de cancer de l'estomac indifférencié avant 40 ans	
		1 cas de cancer gastrique et 1 cas de cancer du sein lobulaire / colorectal à cellules indépendantes chez la même personne ou chez 2 apparentés au 1 ^{er} ou 2 nd degré (surtout si 1 cas avant 50 ans)	

Prédispositions génétiques aux cancers

MUTYH

Indications de test (sera discuté au prochain GGC)

- Dépistage des apparentés au 1^{er} degré d'un patient atteint biallélique → coloscopie tous les 5 ans à partir de 45 ans chez les apparentés monoalléliques du 1^{er} degré d'un patient biallélique avec phénotype anormal (polypose ou cancer) car augmentation de risque a été démontrée (mode d'hérédité oligogénique)
- Pas de surveillance pour les autres apparentés monolléliques plus éloignés
- Dépistage du risque d'être biallélique discutable (conjoint ou enfants suivant le nombre d'enfants): fera l'objet d'un groupe de travail (plutôt non compte tenu d'une pathologie non accessible à un DPN)
- Si trouvé en monoallélique dans un panel: pas de test chez les apparentés.

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> <p>-Lésions cutané-muqueuses: 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) Anomalie cérébelleuse, hydrocéphalie (LDD).</p>	<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 	
<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>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>CDKN2</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 mélanthéliome		
		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 Cholangiocarcinome Méningiome Tumeur neuroendocrine Adénocarcinome pulmonaire non-à petites cellules Cancer de la thyroïde	Mésothéliome avant 50 ans (IHC systématique si mésothéliome, quel que soit l'âge)
Mélanome uvéal		Mélanome uvéal avant 30 ans
Mésothéliome		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		
Cancer du rein à cellules claires		
Multiples carcinomes basocellulaires		ATCD de cancers multiples (toutes localisations) chez plusieurs apparentés du 1er ou 2e degré

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	<i>VHL</i> <i>FLCN</i> <i>MET</i> <i>FH</i> <i>SDHB</i>
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	Cancer à cellules claires isolé < 50 ans Cancer à cellules claires et une atteinte du spectre (chez la même personne ou apparenté(s))	
	Tumeur du sac endo-lymphatique Kystes ou cystadénomes de l'épididyme/du ligament large Kystes pancréatiques	2 cas de cancer à cellules claires (deux apparentés ou tumeur bilatérale) 2 cas de cancer du rein (et/ou 3 FCS)	
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 impliqué
<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</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	

Prédispositions génétiques aux cancers

AUTRES / RECHERCHE

Spectre étroit	Indications de test	Gènes analysés
Hémopathies malignes	1 sujet atteint avec 2 apparentés liés au 1 ^{er} ou 2 nd degré avec hémopathie maligne/cytopénie prolongée/ATCD hémorragique	<i>Contact au CHU de Dijon : Mary CALLANAN Panels également disponibles dans d'autres centres</i>
	1 sujet avec hémopathies malignes multiples	