



# Actualité : Formes Familiales des Cancers Gynécologiques

**Dr Anne DURLACH**  
Pathologiste,  
Oncogénéticienne,  
CHU de Reims

# liens d'intérêt

- *MSD*
- *ASTRA ZENECA*
- *KYOWA KIRIN*

# Quand penser à une forme familiale?

## Au vu des ATCD personnels :

- tumeur histologiquement rare ,
- chez un sujet jeune,
- plusieurs cancers,
- manifestations extra gynécologiques évocatrices associées

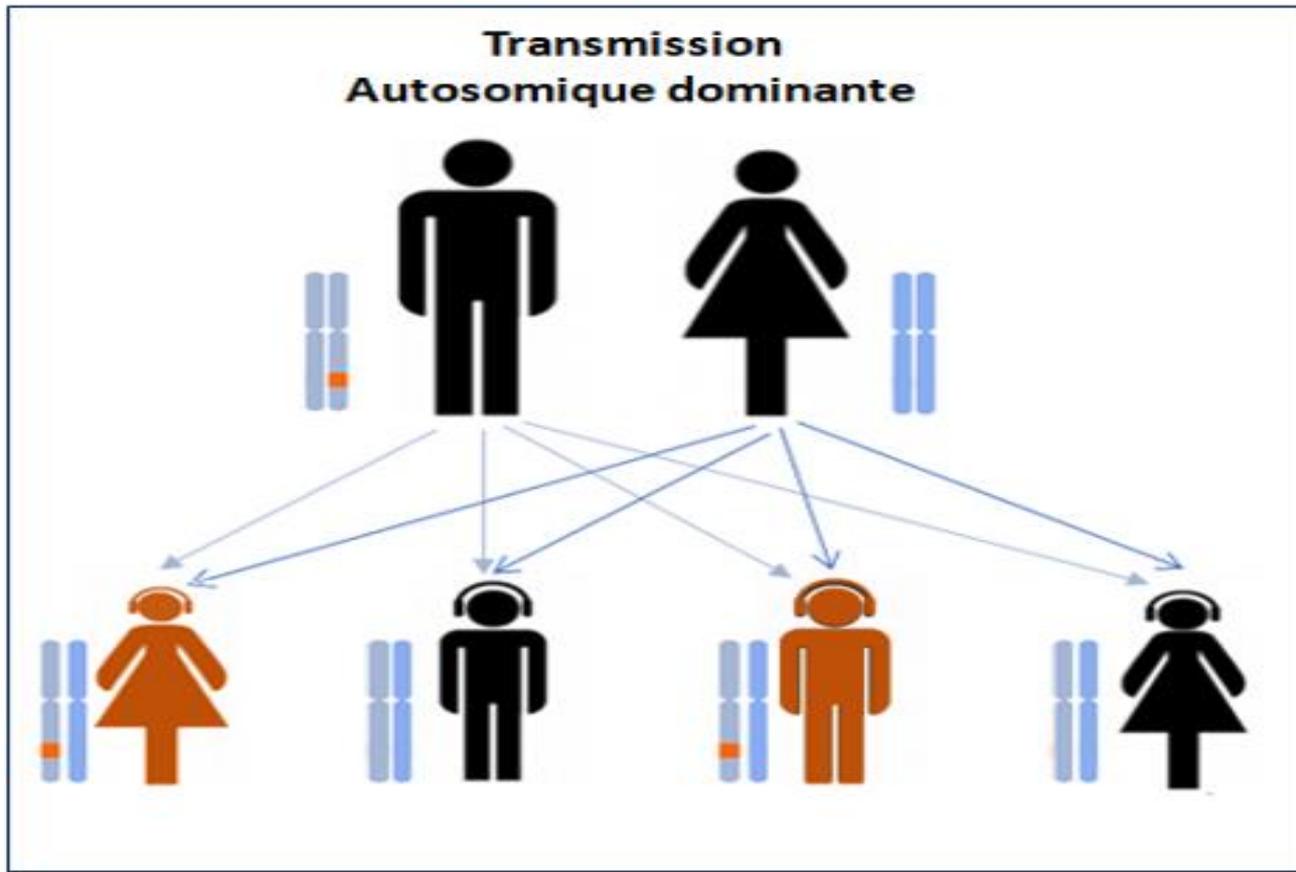
## Au vu des ATCD familiaux :

nombreuses tumeurs dans la famille

**Notion de spectre tumoral :**  
un gène muté aura plusieurs organes cibles ce qui va définir son spectre :

**BRCA :** sein, ovaire, pancréas, prostate

**Syndrome de Lynch :** colon, ovaire, endomètre, tube digestif haut, uretère, peau...



Tout apparenté au premier degré a 50% de risque d'être porteur de la mutation quelque soit le sexe

# Autres notions

- Nous sommes tous porteurs de variants génétiques :
- **non pathogènes** = « polymorphismes »
- **Pathogènes ou délétères** = variants qui sont associés à un **sur risque de tumeur par rapport à la population générale**
- Technique : NGS sur des panels

**Pénétrance** = 
$$\frac{\text{Nombre d'individus phénotypiquement atteints (qui ont la maladie)}}{\text{Nombre d'individus génotypiquement atteints (qui ont la mutation)}}$$

Pour ces gènes : pénétrance souvent incomplète.

- **Mutations Germinales :**

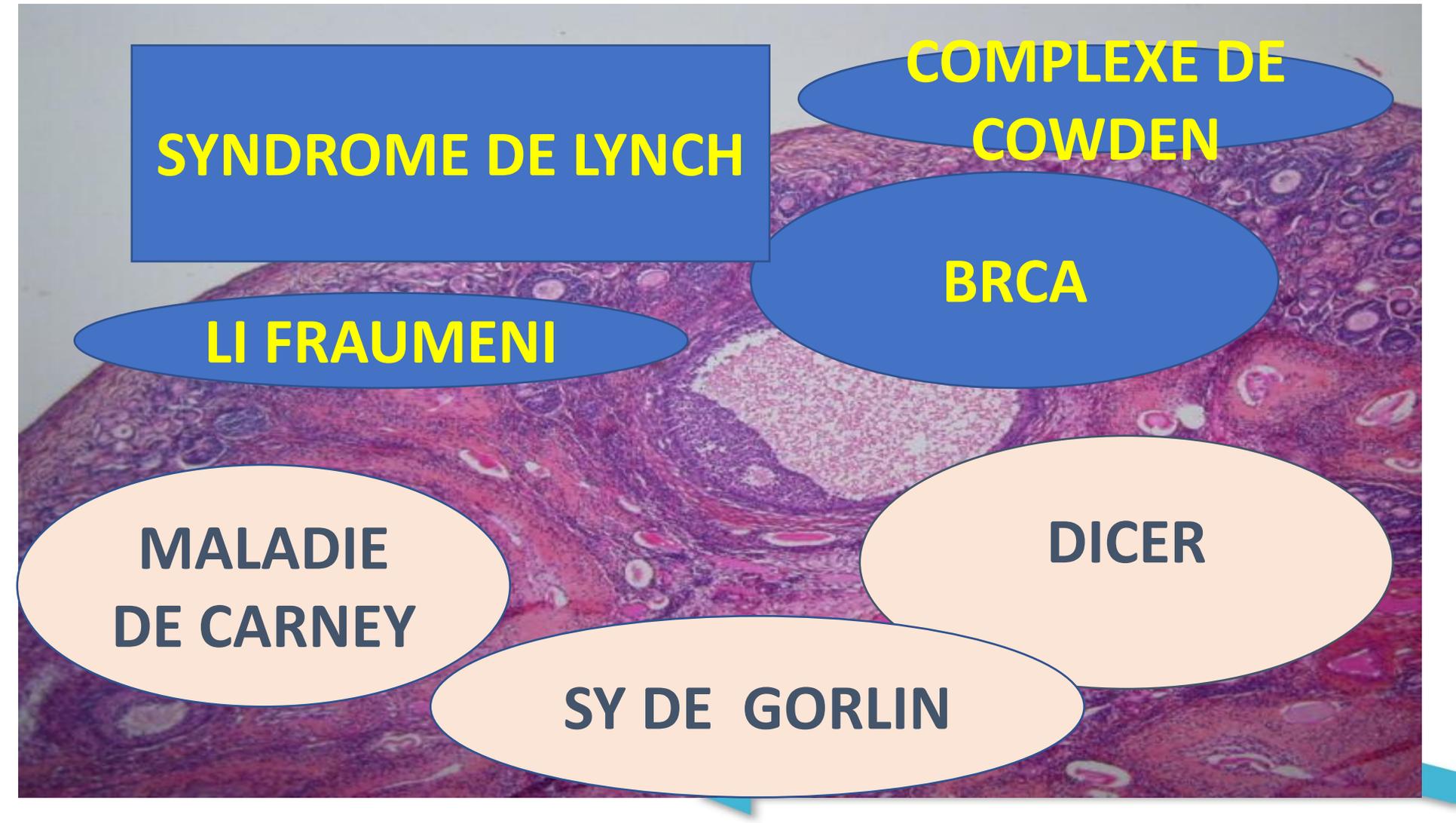
Anomalie génétique présente dans toutes les cellules d'un individu

Génétique constitutionnelle

Notion d'hérédité

- **Mutations Somatiques:**

Anomalie génétique associée spécifiquement à la tumeur (sur les blocs de tumeur FFPE et biopsie liquide)

A histological section of the endometrium, stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing the characteristic glandular architecture. The glands are lined by a simple columnar epithelium. The background is a dense, pink-stained stroma. Overlaid on this image are several text boxes in various shapes and colors (blue and light orange) containing the names of genetic syndromes and associated genes.

**SYNDROME DE LYNCH**

**COMPLEXE DE  
COWDEN**

**BRCA**

**LI FRAUMENI**

**MALADIE  
DE CARNEY**

**DICER**

**SY DE GORLIN**

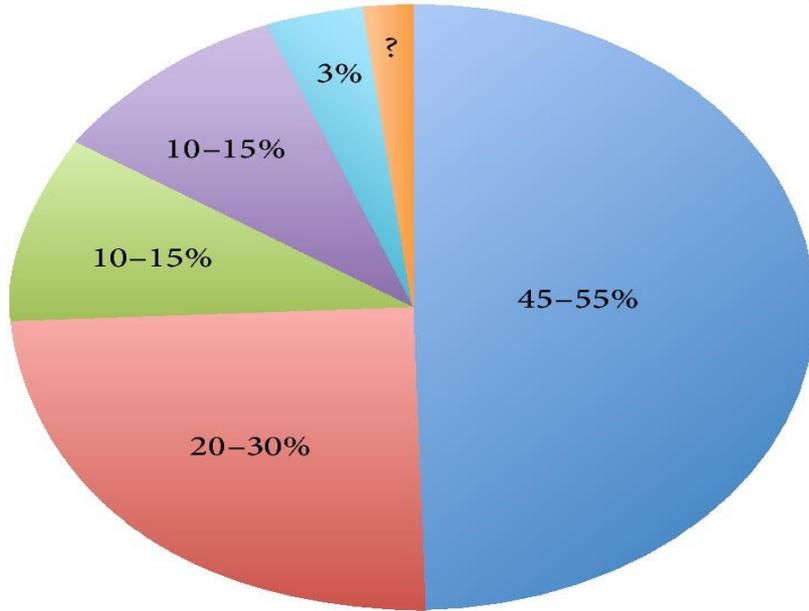
# Cancers de l'ovaire

## 5348 cas en 2023

**15 – 20% des  
carcinomes ovariens  
sont liés à une  
prédisposition  
génétique**



# Gènes impliqués



- BRCA 1
- BRCA 2
- Genes réparation double brins d ADN (DSB repair)
- MMR genes (Lynch SDR)
- TP53 (Li-Fraumeni SDR)
- Other genes

A Toss , BioMed Research International, 2015

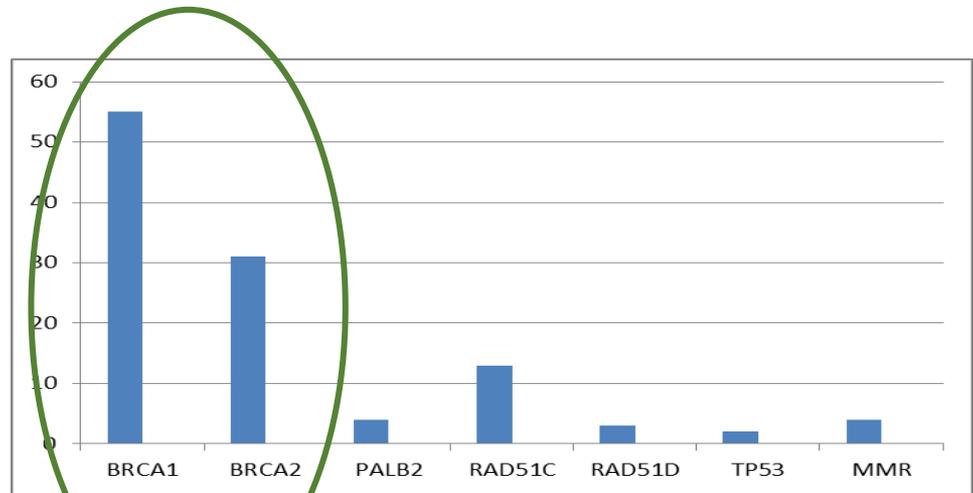
- Panel sein/ovaire recommandé par le Groupe Génétique et Cancer
- BRCAx, PALB2, RAD 51C, RAD51D, TP53, PTEN, CDH1, EPCAM et MMR (= MSH2, MSH6, MLH1 et PMS2)

- 759 cancers de l'ovaire

- Identification de  
112 variants pathogènes

= 14,7%

- Avec une distribution
- BRCA = 86 patientes
- RAD51C/D = 6
- PALB2 = 4
- MMR = 4
- TP53 = 2



*A Bouras, Cancer, 2023*

# Types histologiques des tumeurs

Tous les types histologiques peuvent être testés :

- Les tumeurs infiltrantes classiques , et également les tumeurs mucineuses
- Les tumeurs histologiquement rares
- Les tumeurs borderline chez les sujets jeunes
- Les tumeurs germinales.

# Type histologique et mutation

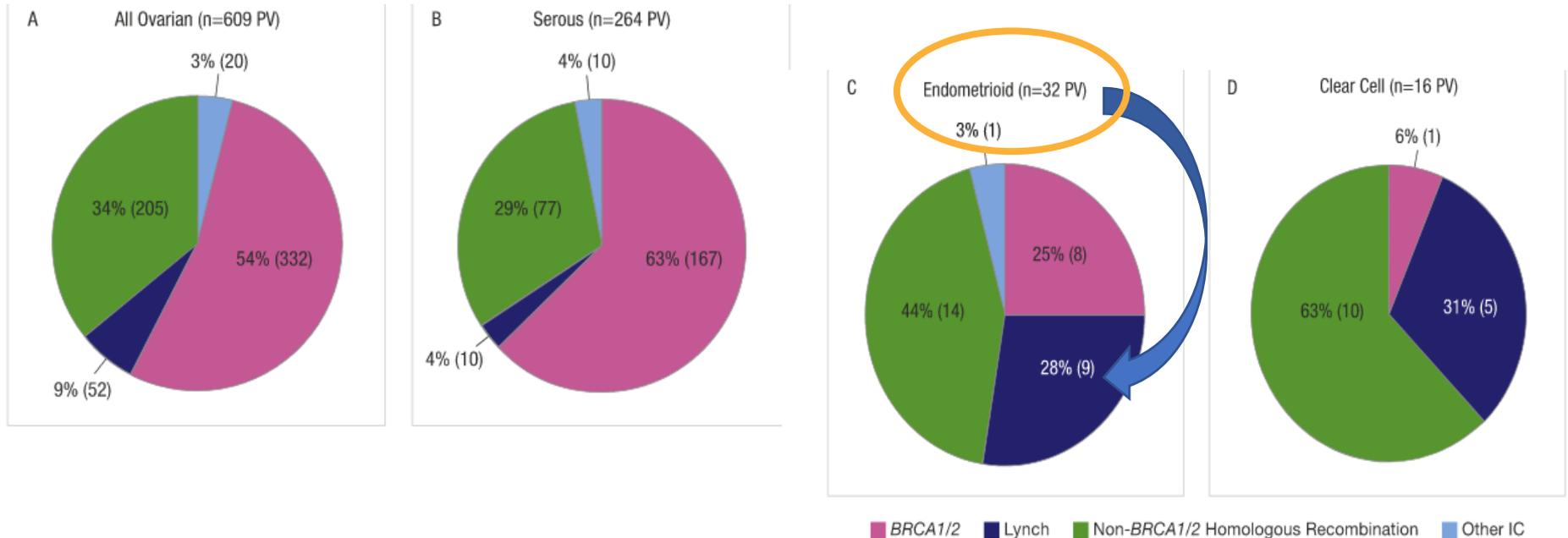


Fig. 2. Spectrum of pathogenic variants by gene category identified in all histologies and epithelial subtypes.

# Type histologique et mutation

- 23 études suédoises sur 4622 femmes avec un cancer du sein/ovaire
- Recherche BRCAx, BARD1, CDH1, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, TP53, CHEK2, ATM, STK11, BRIP1
- Sur 485 patientes avec un carcinome ovarien avec 134 mutations

	ATM	BARD1	BRCA1	BRCA2	BRIP1	CDH1	CHEK2	PALB2	RAD51C	RAD51D	TP53
<b>Ovarian cancer, morphological subtype</b>											
Serous high grade (HGS) (n = 275)	3 (1.09)	1 (0.36)	<b>66 (24.00)</b>	<b>16 (5.82)</b>	2 (0.73)	1 (0.36)	1 (0.36)	4 (1.45)	3 (1.09)	3 (1.09)	2 (0.73)
Serous low grade (LGS) (n = 48)	0	0	<b>2 (4.17)</b>	<b>2 (4.17)</b>	0	0	4 (8.33)	0	1 (2.08)	0	1 (2.08)
Serous invasive not classified (n = 64)	0	0	<b>7 (10.94)</b>	<b>4 (6.25)</b>	1 (1.56)	0	0	0	1 (1.56)	1 (1.56)	0
Clear cell (n = 25)	0	1 (4.00)	1 (4.00)	1 (4.00)	0	0	0	0	0	0	0
Endometrioid (n = 24)	0	0	1 (4.17)	0	0	0	1 (4.17)	0	0	0	0
Mucinous (n = 19)	0	0	0	0	0	0	<b>3 (15.79)</b>	0	0	0	1 (5.26)
Borderline (n = 30)	0	0	0	0	0	0	2 (6.67)	0	1 (3.33)	0	0

# Quand penser au BRCA devant un cancer de l'ovaire?

- Age de survenue du cancer :
  - BRCA1 entre 50 et 59 ans
  - BRCA2 entre 60 et 69 ans.
- Carcinome séreux de haut grade (BRCA1)
- Quand ATCD personnel de carcinome du sein, pancréas ou ATCD dans la famille et ATCD familial de prostate chez les hommes.

# Critères pour faire un test sein/ovaire

- Au moins 3 cas de cancer du sein ou de l'**ovaire** chez des personnes liées au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>nd</sup> degré
- 2 cas de cancers du sein au 1<sup>er</sup> degré dont un avant l'âge de 45 ans
- 2 cas de cancer du sein dont un homme
- **Un cas de cancer du sein et un cas de l'ovaire**
- Un cas de cancer du sein avant 35 ans (< 30 ans si triple négatif)
- **Un cas de cancer de l'ovaire en fonction de l'histologie.**

*Mais à adapter en fonction de l'histoire familiale.*

# PALB2 : Pas de consensus national sur les ovaires, cependant

Étude anglaise très récente sur 776 cancers épithéliaux de l'ovaire et 1509 femmes témoins.  
Étude des 12 gènes du panel sein/ovaire.

Fréquence de mutation :

- de 11.2% chez les patientes et 3.3% chez les témoins ( $P < 0.0001$ ).
- *BRCA1* and *BRCA2* sont les plus fréquemment mutés (3.5% et 3.8% des malades et 0.3% et 0.5% chez les témoins respectivement)
- Ces mutations sBRCAx s ont liées à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire

La fréquence de mutation des autres gènes était  $\leq 1.0\%$



Seul le ***PALB2*** avait un risque statistiquement augmenté (OR = 5.79; 95% CI = 1.09–30.83).

**TABLE 2.** Estimated Age-Specific Cancer Incidences and Absolute Risks for Persons With *PALB2* Pathogenic Variants  
**Estimated Incidence (per 1,000 person-years) for Persons With *PALB2* Pathogenic Variants (95% CI)<sup>a</sup>**

Age (years)	Female Breast Cancer	Ovarian Cancer	Male Breast Cancer	Female Pancreatic Cancer	Male Pancreatic Cancer
30	2 (1 to 3)	0.09 (0.04 to 0.2)	0.002 (0.0004 to 0.01)	0.006 (0.003 to 0.01)	0.007 (0.004 to 0.01)
40	9 (7 to 11)	0.3 (0.1 to 0.6)	0.02 (0.004 to 0.1)	0.03 (0.01 to 0.05)	0.04 (0.02 to 0.09)
50	18 (14 to 22)	0.7 (0.3 to 1)	0.07 (0.01 to 0.4)	0.1 (0.06 to 0.2)	0.2 (0.1 to 0.4)
60	20 (16 to 25)	1 (0.6 to 3)	0.2 (0.03 to 1)	0.4 (0.2 to 0.8)	0.6 (0.3 to 1)
70	19 (14 to 25)	2 (0.8 to 4)	0.4 (0.07 to 2)	1 (0.5 to 2)	1 (0.6 to 2)
79	17 (11 to 25)	2 (1 to 4)	0.6 (0.1 to 3)	2 (0.8 to 3)	2 (1 to 4)
Estimated Absolute Risk (%) for Persons With <i>PALB2</i> Pathogenic Variants (95% CI) <sup>a</sup>					
30	0.7 (0.5 to 1)	0.02 (0.02 to 0.02)	0.0001 (0.0001 to 0.0001)	0.0009 (0.0009 to 0.0009)	0.002 (0.002 to 0.002)
40	5 (4 to 7)	0.2 (0.1 to 0.4)	0.009 (0.002 to 0.05)	0.01 (0.008 to 0.03)	0.02 (0.01 to 0.04)
50	17 (13 to 21)	0.6 (0.3 to 1)	0.05 (0.008 to 0.3)	0.07 (0.04 to 0.1)	0.1 (0.06 to 0.2)
60	31 (26 to 38)	2 (0.8 to 3)	0.2 (0.03 to 0.9)	0.3 (0.2 to 0.6)	0.5 (0.2 to 0.9)
70	44 (37 to 52)	3 (1 to 6)	0.4 (0.07 to 2)	1 (0.5 to 2)	1 (0.7 to 3)
80	53 (44 to 63)	5 (2 to 10)	0.9 (0.2 to 5)	2 (1 to 4)	3 (2 to 5)

<sup>a</sup>Assuming population calendar and cohort-specific incidences for an individual born between 1950 and 1959. Mortality is not accounted for in absolute risk estimates.

- Sur risque de *PALB2* sur cancer de l’ovaire, du pancréas et du cancer du sein chez les hommes
- Etude sur 524 familles

Proposer Annexectomie Bilatérale Préventive à partir de 45 ans? À la ménopause? et au plus tard à 55 ans (étude FAR- Curie –GR-2020)

# RAD51

- Etude anglaise
- Carcinome ovarien : 3429 cancer versus 2772 témoins
- 28 mutations délétères présentes dans :
- 0,82% chez les femmes avec un carcinome et
- 0,11% chez les témoins ( $p < 0.001$ ).
- Plus fréquent chez RAD51 C (n=14) puis RAD51D (n= 12) puis RAD51B (n= 2)
- Facteurs génétiques de susceptibilité modéré.
- estimation du risque cumulé à 80 ans
  - RAD 51 C : 11%
  - RAD 51 D : 13%

*C Loveday, Nature Genetics, 2011*  
*H Song, J Clin Oncol, 2015*

# Quand penser au syndrome de Lynch devant un carcinome ovarien

- Quand sont associées les autres tumeurs du spectre du Lynch



- Cancer colo rectal (en particulier le colon droit)
- Cancer de l'endomètre
- Cancer de l'uretère ou de la vessie
- Tumeur cutanée bénigne ou maligne de type sébacé
- Tumeur cérébrale

# Critères de test pour le syndrome de Lynch

<b>Amsterdam II</b>	<p>3 cas familiaux de cancers du spectre (côlon, rectum, endomètre, <b>ovaire</b>, grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales)</p> <p>1 parent au 1<sup>er</sup> degré des 2 autres</p> <p>2 générations successives atteintes</p> <p>1 cas avant 50 ans</p> <p>PAF exclue</p>
<b>Amsterdam élargis</b>	<p>2 cas familiaux de cancers du spectre</p> <p>2 générations atteintes</p> <p>1 cas avant 50 ans</p> <p>CCR diagnostiqué avant 50 ans</p> <p>Présence de cancer colorectal synchrone ou métachrone ou d'une tumeur associée au syndrome de Lynch, indépendamment de l'âge</p>
<b>Bethesda</b>	<p>2 cancers du spectre chez 2 apparentés au 1<sup>er</sup> degré dont 1 cas avant 50 ans</p> <p>patient avec cancer colorectal avec au moins 2 cancers du spectre large chez 2 apparentés au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>nd</sup> degré</p> <p>CCR MSI diagnostiqué avant 60 ans</p>

CCR : cancer colorectal ; MSI : microsatellite instable ; PAF : polyposé adénomateux familial.

# Syndrome de Lynch

- Autosomique Dominant (gène principal *MSH2*)

- Risques tumoraux :

Colon rectum +++

Endomètre +++ 30-40%

Intestin grêle

Tractus urinaire

Estomac

**Ovaire 8%**

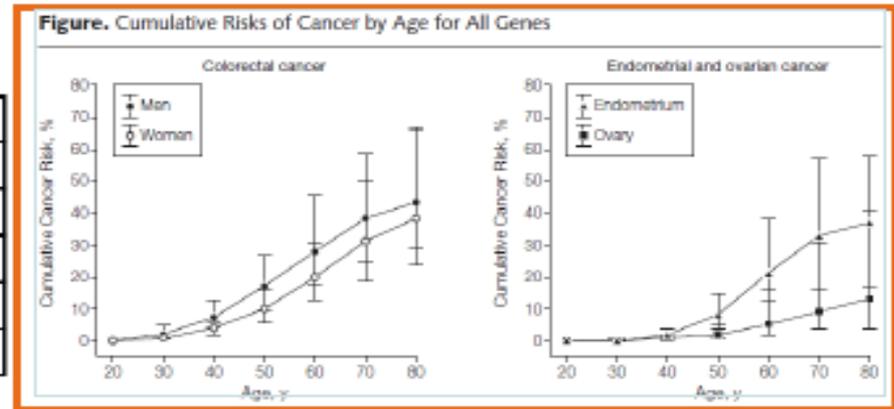
# Dans le Lynch, le risque est différent selon le gène altéré.

**MMR (ou Syndrome de Lynch) : risque différent en fonction du gène altéré**

Published Cumulative Cancer Risks to Age 70 for Lynch syndrome

Cancer Site	Cancer Risks for <i>MLH1, MSH2</i>	Cancer Risks <i>MSH6</i>	Cancer Risks for <i>PMS2</i>
Colorectal	28% - 75% [28-30]	10-70% [29, 31, 32]	15%-20% [16]
Endometrium	27% - 60% [28-30]	15-71 % [29, 31, 32]	15% [16]
Ovary	6% - 21% [28, 29, 33, 34]	1% [29]	increased risk
Urinary Tract	8% - 9% [28, 29, 33, 34]	<1% [29]	increased risk
Stomach	5% - 20% [28, 29, 33, 34]	<1% [29]	increased risk

McKinsey L et al. Genet Med 2016



Bonadona et al. JAMA 2011

# Risque de cancer ovarien dans le Lynch

- Risque cumulé : 4 à 14% versus 1,5%
- **Age moyen de 45 ans** (30% avant 40 ans)
- Cancer de l'endomètre est simultanément diagnostiqué dans plus de 20% des cas.

# Type histologique des cancers ovariens dans le Lynch

- Diagnostic à un stade précoce : 65% de stade I et II FIGO
- Lésions frontières sous évaluées en raison des difficultés diagnostiques
- Tumeurs épithéliales
- Cancers à cellules claires
- Prévalence des variétés endométrioïdes et mucineuses plus importante

# Prévention des cancers gynécologiques dans le Lynch

- Chirurgie préventive : hystérectomie et annexectomie bilatérale? Après le projet parental
- Efficace
- Un cancer de l'endomètre évité pour 6 actes
- Un cancer ovaire évité pour 28 actes
- Peut être associée à la chirurgie colorectale.

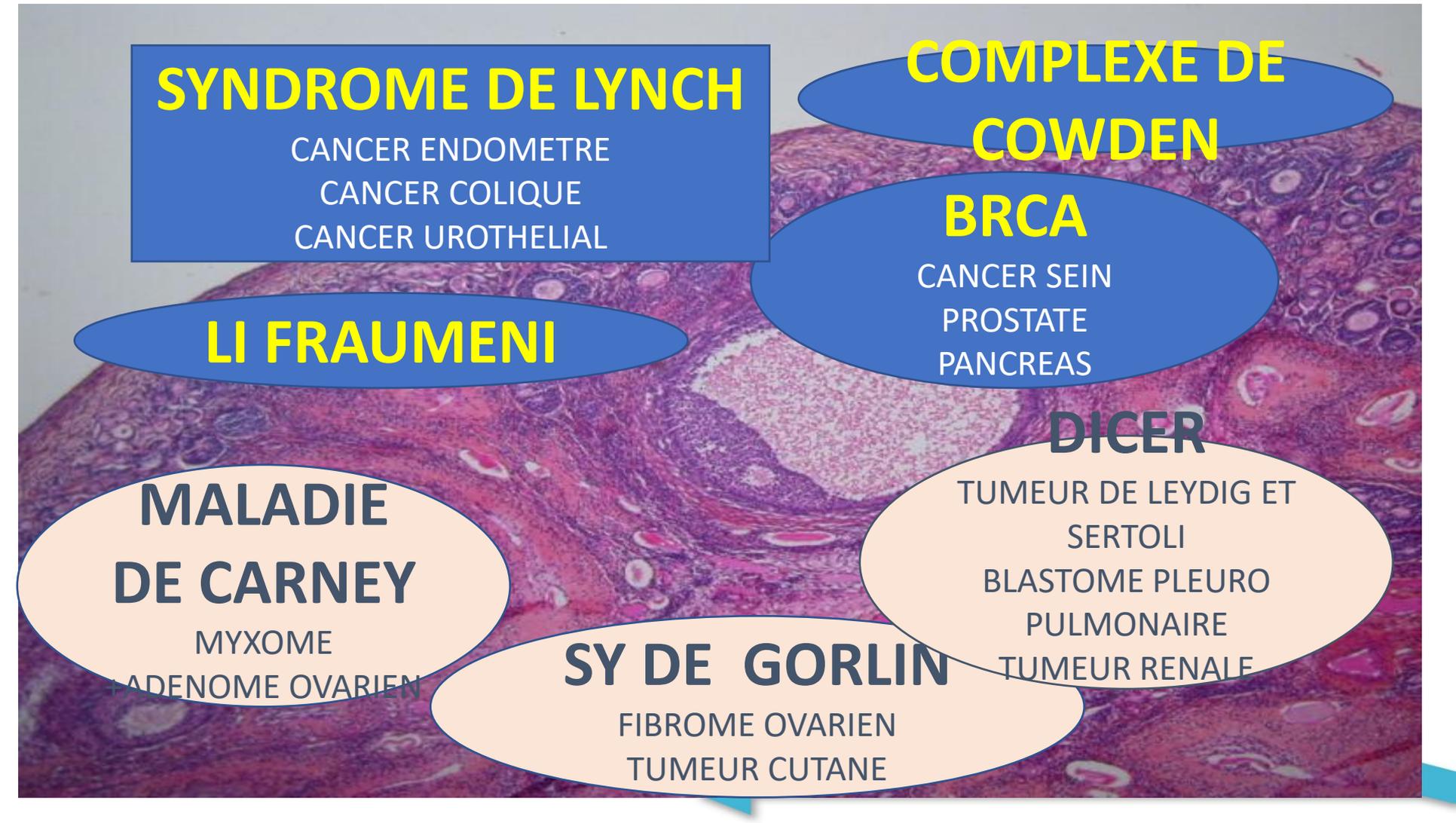
# Recommandation annexectomie bilatérale

- BRCA 1 à partir de 40 ans
- BRCA 2 à partir de 45 ans
- PALB2 à partir de 45 ans, recommandation en cours
- RAD 51 à partir de 45 ans avec âge à adapter à l'histoire familiale des cancers de l'ovaire , et en cas de cancer de l'ovaire précoce → à valider en RCP.
- Syndrome de Lynch à partir de 45 ans ou avant en fonction de l'histoire familiale ou à l'occasion d'une chirurgie colique pour cancer > 45 ans.

# Panel sein/ovaire- GGC

**Test complet Cas index** (analyse systématique complète des gènes listés dans la colonne 1- analyse à la demande pour la colonne 2)

<input type="checkbox"/>	Sein / ovaire	BRCA1, BRCA2, PALB2, CDH1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, RAD51C, RAD51D, PTEN, TP53	
<input type="checkbox"/>	Polypose	APC, MUTYH, POLE, POLD1, PTEN, STK11, SMAD4, BMPR1A	
<input type="checkbox"/>	Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MUTYH, POLE, POLD1	
<input type="checkbox"/>		BRCA1, BRCA2, PALB2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, CDKN2A	STK11, APC, ATM



## SYNDROME DE LYNCH

CANCER ENDOMETRE  
CANCER COLIQUE  
CANCER UROTHELIAL

## COMPLEXE DE COWDEN

### BRCA

CANCER SEIN  
PROSTATE  
PANCREAS

## LI FRAUMENI

## MALADIE DE CARNEY

MYXOME  
ADENOME OVARIEN

## SY DE GORLIN

FIBROME OVARIEN  
TUMEUR CUTANE

## DICER

TUMEUR DE LEYDIG ET  
SERTOLI  
BLASTOME PLEURO  
PULMONAIRE  
TUMEUR RENALE



# Mutation TP53



- Syndrome de Li Fraumeni
- Risque de cancer d'environ 70% chez les hommes et + de 90% chez les femmes.
- Risque de 22% entre 0 et 15 ans, 51% entre 16 et 50 ans et 27% entre 51 et 80 ans
- Et 15 à 35% auront plusieurs cancers le long de leur vie
- Fréquent : cancer du sein, sarcome, tumeur cérébrale et corticosurrenalome représente 77 à 80 % des tumeurs
- Puis : leucémie, cancer pulmonaire, colo rectal, cutanée, **et cancer et tumeur germinale ovarienne** représente 15 % des tumeurs.
- Il existe aussi des leimyosarcomes utérins

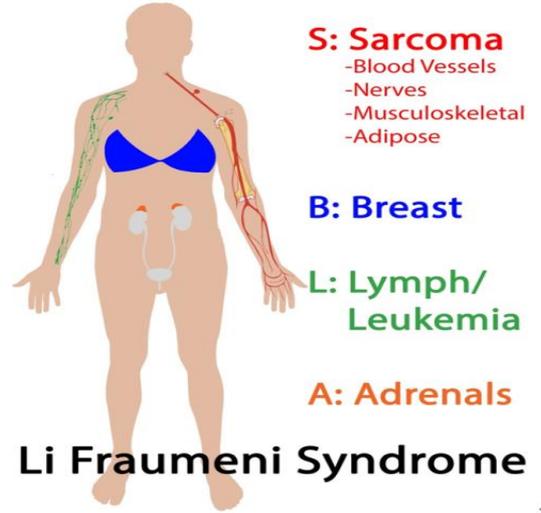
*Li and Fraumeni Annals of Internal Medicine 1969*  
*Li and al. Cancer Research 1988*

# Syndrome de Li-Fraumeni

Tableau. Tumeurs appartenant au spectre du Li-Fraumeni

Spectre étroit <sup>a</sup>	Spectre élargi <sup>b</sup>
Sarcomes des tissus mous <ul style="list-style-type: none"><li>• Rhabdomyosarcomes</li><li>• Léiomyosarcomes</li><li>• Liposarcomes</li><li>• Fibrosarcomes</li></ul>	Leucémies
Ostéosarcomes	Lymphomes
Tumeurs cérébrales <ul style="list-style-type: none"><li>• Glioblastomes</li><li>• Médulloblastomes</li><li>• Ependymomes</li><li>• Tumeurs des plexus choroïdes</li></ul>	Cancers gastriques
Corticosurrénales	Tumeurs germinales des gonades
Cancers du sein préménopausiques	Cancers colorectaux
	Cancers du poumon

<sup>a</sup>L'agrégation familiale de ces tumeurs est très évocatrice d'un syndrome de Li-Fraumeni.  
<sup>b</sup>Cancers appartenant possiblement au spectre.



Phénotype selon la mutation : sein exclusivement...  
Surveillance à vie : imagerie corps entier/an...

# Mutation TP53 et tumeur de l'ovaire

Pour les **cancers** de l'ovaire:

- âge médian est de 39,5 ans.
- Tumeur germinale des gonades
- Tumeur épithéliale

# DICER1

Mutation du gène DICER

Première manifestation en 1988

Pleuropneumoblastome (PPB) : tumeur rare du poumon et ou de la plèvre chez le fœtus, nouveau né ou enfant de moins de 6 ans.

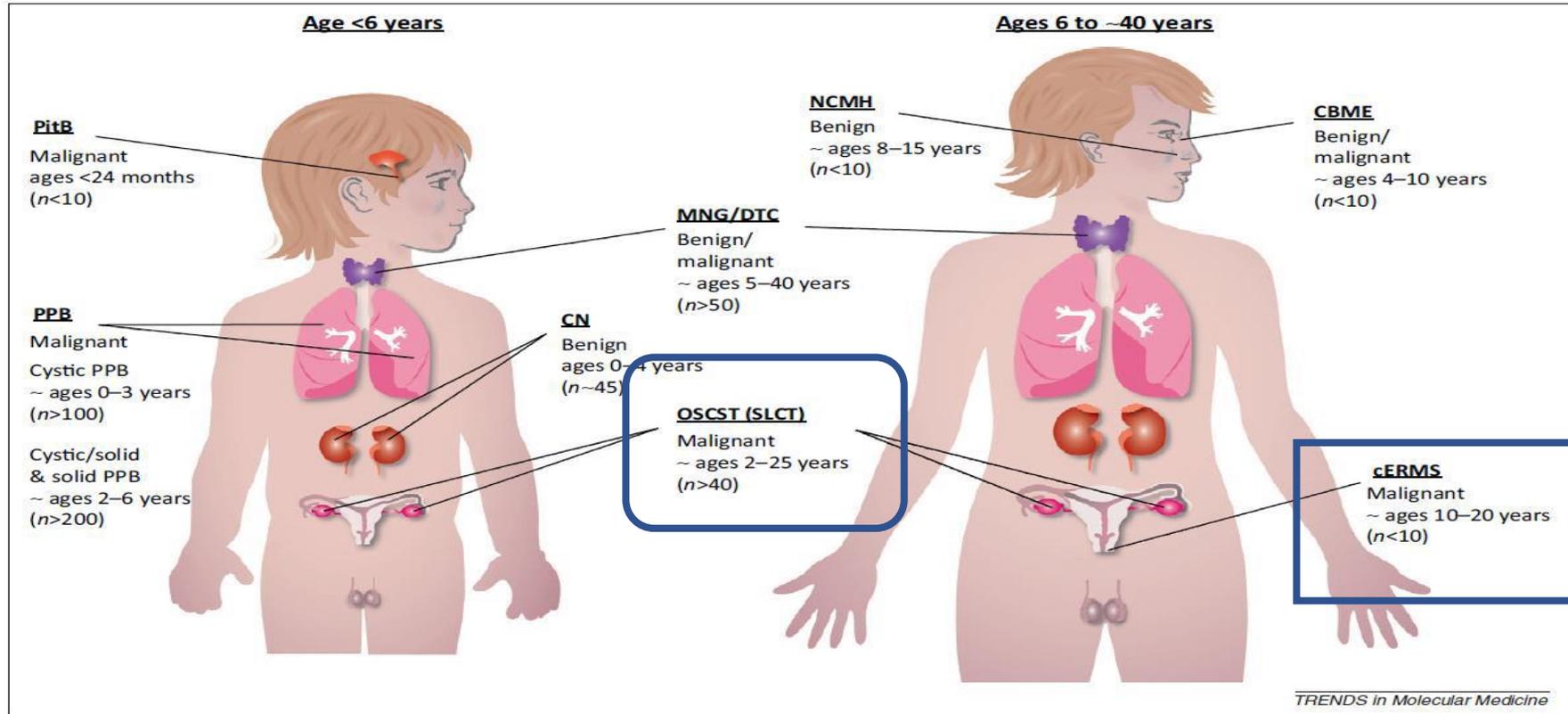
Puis en 1996 autres tumeurs associées ***dont des tumeurs ovariennes non épithéliales malignes*** avec néphrome kystique, goitre et carcinome différencié de la thyroïde, rhabdomyosarcome

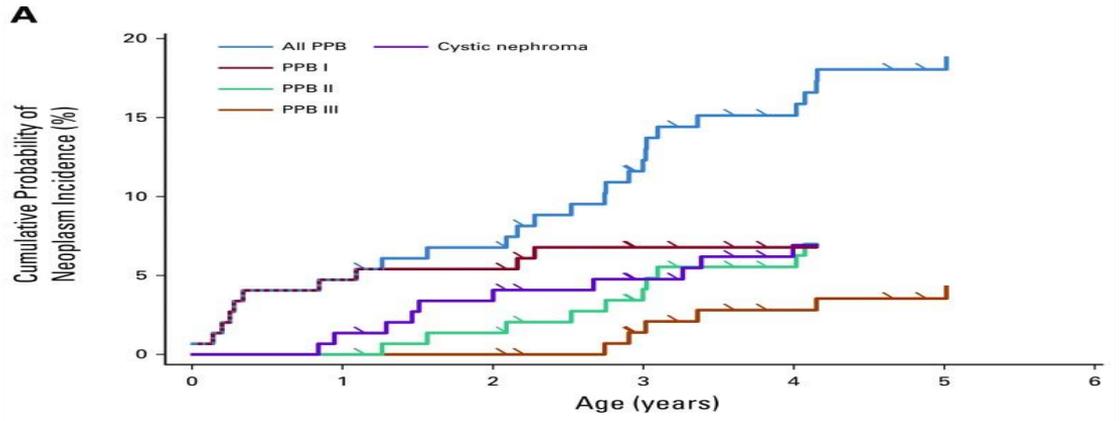
Hamartome chondro mesenchymateux nasal, medulloépithéliome du corps ciliaire, blastome pituitaire, pinéoloblastome.

# DICER et tumeur de l'ovaire

- Tumeur ovarienne non épithéliale souvent maligne
- Rhabdomyosarcome embryonnaire de 10 à 20 ans au niveau du col de l'utérus, mais aussi de l' **ovaire** et de la vessie
- Tumeur des cordons sexuels de l'**ovaire** souvent de type Sertoli-Leydig malin
- gynandoblastome : tumeur rare **de la granulosa et des cellules de Sertoli**
- Sarcome génito urinaire dont le sarcome indifférentié

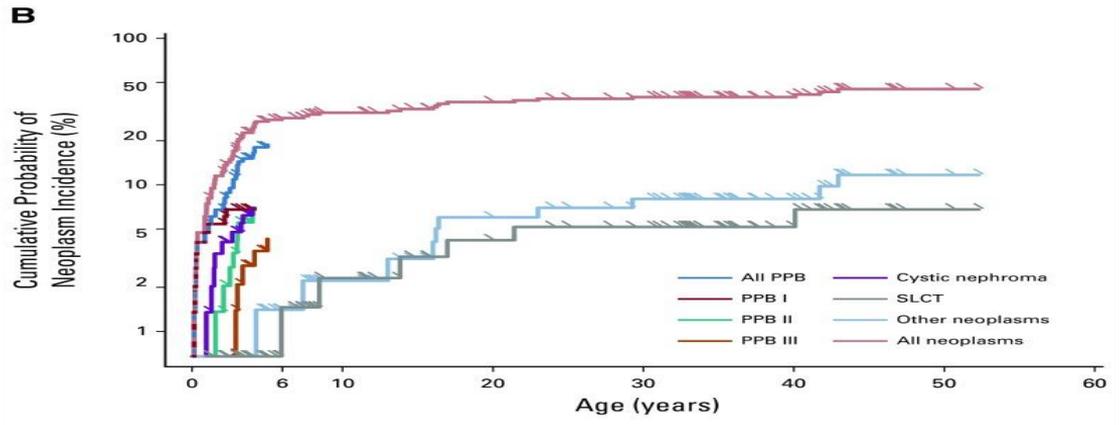
# Spectre tumoral du syndrome DICER1





Incidence cumulée

A 6 ans



A 60 ans

Pénétrance de 19%

# Complexe de CARNEY

- Mutation PRKAR1A

Cystadenome  
ovarien dans  
14% des cas

- Fibroadénome et myxome mammaire
- Lésions pigmentées : lentiginose péri orificielle oculaires et buccales et naevus bleu
- Myxome cardiaque
- Myxome cutané
- Ostéochondromyxome
- PPNAD : dysplasie surrénalienne pigmentaire micronodulaire primaire
- Tumeur thyroïdienne
- Acromégalie
- Schwannome mélanocytaire
- Hémopathie

# Syndrome de Peutz Jeghers

- Mutation gène STK11
- **Ovaires :**
- Tumeur mucineuse
- Tumeurs des cordons sexuels avec tubules annulaires : SCTAT (Sex Cord Tumor with annular tubules) : lésion intermédiaire entre une tumeur de la granulosa et d'une tumeur de Sertoli.
- Risque cumulé pour l'ovaire de 18-21%
- Polypose digestive
- Manifestation cutanéomuqueuse : lentigines periorificielles
- Cancer mammaire : carcinome NOS
- **Col : adénocarcinome bien différencié mucineux : adenome malin**
- Incidence cumulée 8% à 40 ans, 31% à 60 ans et 45% à 70 ans

# Syndrome de Gorlin

- Gènes PTCH1, PTCH2, SUFU
- **Fibrome ovarien généralement calcifié et bilatéral**
- Kérotokystes odontogènes mandibulaires (20 ans)
- Multiples CBC (30 ans, visage ,dos, poitrine)
- Macrocéphalie chez 60% des patients
- Dysmorphie faciale, anomalie oculaire,
- Calcification de la faux du cerveau à 20 ans dans 90 % des cas
- Pits plantaires et palmaires (20 ans)
- Anomalies squelettiques
- Medulloblastome, méningiome, fibroélastome papillaire du cœur, fibrosarcome et néphroblastome.

**MYOMETRE**

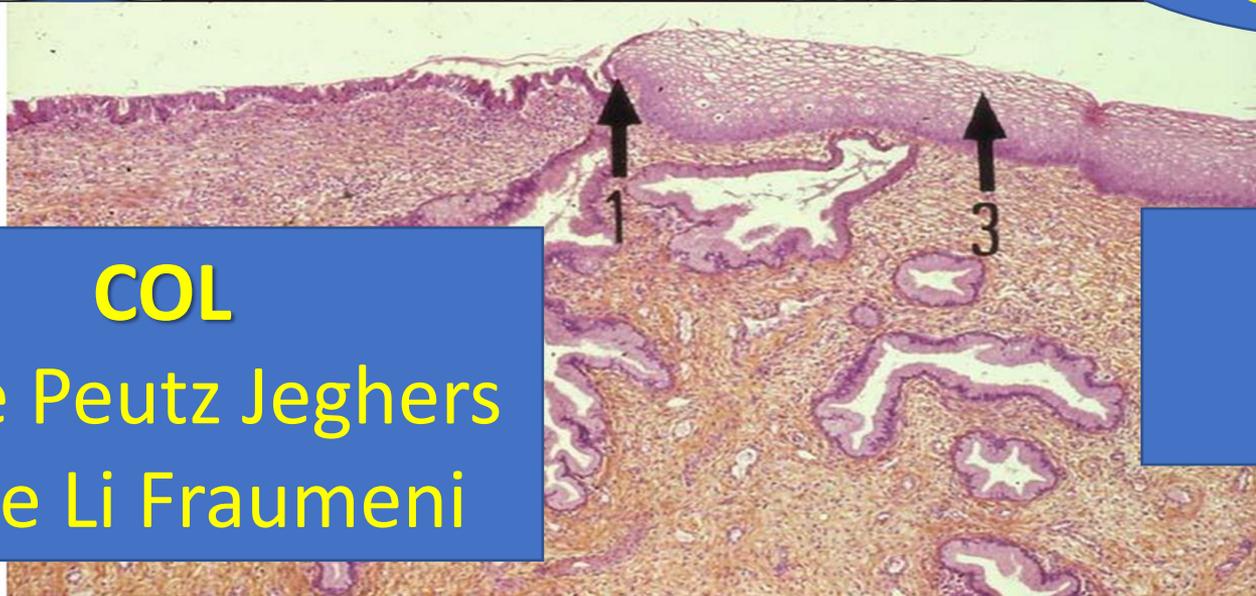
Sy de Reed

Sy de Li  
Fruameni

**ENDOMETRE**

Sy de Lynch

Sy de  
Cowden



**COL**

Sy de Peutz Jeghers  
Sy de Li Fraumeni

**VAGIN**

DICER1

# Tumeur de l'utérus



- Endomètre

- Syndrome de Lynch

- Syndrome de Cowden ou PTEN

- Myomètre

- Syndrome de Reed

- TP53

# Cancer de l'endomètre

- Syndrome de Lynch
- Syndrome de Cowden

# Endomètre et Syndrome de Lynch

- 2,1 % des cancers de l'endomètre
- Première localisation tumorale chez la femme : + cancers de l'endomètre que de cancers du colon
- Le cancer de l'endomètre précède de 10 ans le cancer du colon
- Age moyen : **46 ans** versus 63 ans pour les cas sporadiques, avec un risque de 60-75% après 50 ans et 24% après 60 ans.
- Histoire familiale dans 31% des cas
- Plus fréquent MLH1 et MSH2

# Risque cumulé global du syndrome de Lynch étude ERISCAM

	Age	Cancer du colon	Cancer de l'endomètre	Cancer de l'ovaire
	50	18%		
homme	70	45%		
	50	19%	8%	3%
Femme	70	54%	33%	9%

Cancer	MLH1	MSH2	MSH6
colon	41	48	12
Endomètre	54	21	16
Ovaire	20	24	1
Autres	<3	> 3	>3

Sur 537 familles  
françaises  
Risque  
cumulé  
à 70 ans

# Syndrome de Cowden

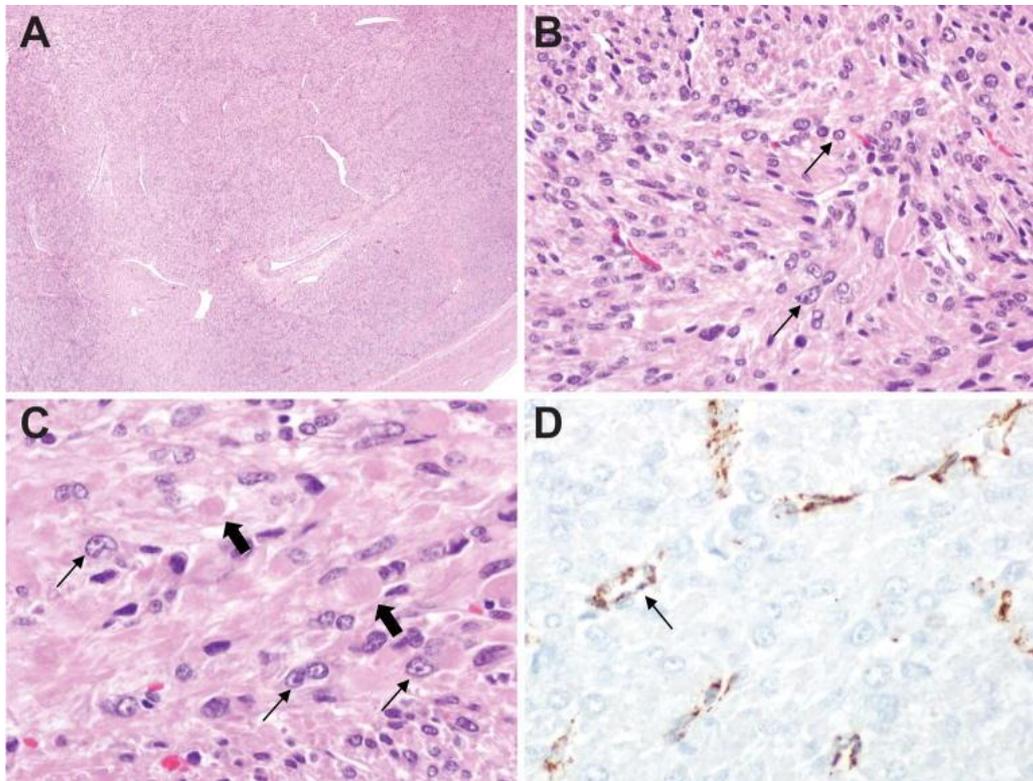
- Consortium Cowden International (CCI)
- Mutation sur le gène PTEN
  - Spectre avec des
  - Signes majeurs :
    - cancer du sein, et **de l'endomètre**
    - cancer de la thyroïde
    - **macrocéphalie**
  - Signes mineurs : cutanée mais aussi tumeur bénigne du sein : lipome-hamartome ou hyperplasie lobulaire et canalaire

# Tumeur du myomètre

- Syndrome de Reed
- Syndrome de Li Fraumeni

# Syndrome de Reed ou Leiomyomatose

- Mutation FH (gène codant pour la fumarate hydratase)
- **Spectre**
  - **Leiomyomes utérins** présents dans 75 à 100% des cas, découverts vers 30 ans (de 18 à 52 ans)
  - **Leiomyomes cutanés** dans 75% des cas à partir de 25 ans (de 10 à 47 ans)
  - **Carcinome rénal de type papillaire** dans 16 % des cas (agressif, nécessitant au moins une néphrectomie partielle) à 44 ans de moyenne → qui fait la gravité de ce syndrome
- Révélation pédiatrique rare mais dépistage à partir de 6 -11 ans

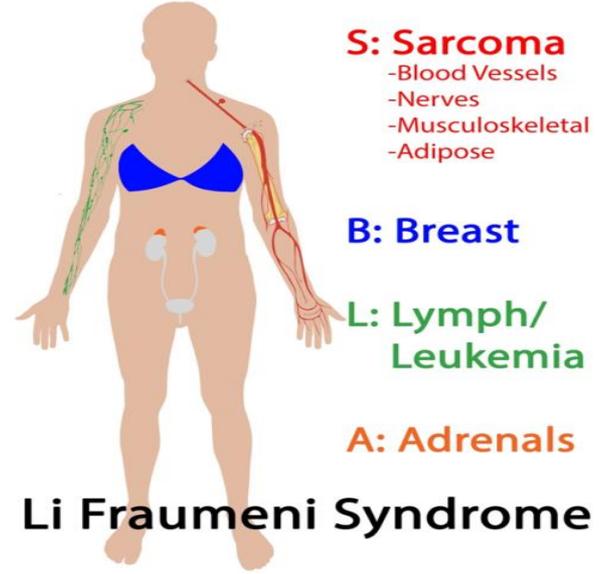


# Syndrome de Li-Fraumeni

- Rare : ~ 200 familles en France

Tableau. Tumeurs appartenant au spectre du Li-Fraumeni

Spectre étroit <sup>a</sup>	Spectre élargi <sup>b</sup>
Sarcomes des tissus mous <ul style="list-style-type: none"><li>• Rhabdomyosarcomes</li><li>• Léiomyosarcomes</li><li>• Liposarcomes</li><li>• Fibrosarcomes</li></ul> Ostéosarcomes	Leucémies
Tumeurs cérébrales <ul style="list-style-type: none"><li>• Glioblastomes</li><li>• Médulloblastomes</li><li>• Ependymomes</li><li>• Tumeurs des plexus choroïdes</li></ul> Corticosurrénales	Lymphomes
Cancers du sein préménopausiques	Cancers gastriques
	Tumeurs germinales des gonades
	Cancers colorectaux
	Cancers du poumon



Li Fraumeni Syndrome

<sup>a</sup>L'agrégation familiale de ces tumeurs est très évocatrice d'un syndrome de Li-Fraumeni.  
<sup>b</sup>Cancers appartenant possiblement au spectre.

Le syndrome de Li-Fraumeni : mise au point, données nouvelles et recommandations pour la prise en charge  
Volume 4, numéro 1, Janvier - Février 2001

## Col utérin

### **Syndrome de Peutz Jeghers**

- adénocarcinome bien différencié mucineux de l'endocol: adenome malin

**Syndrome de Li fraumeni :**  
sarcome peu différencié

## Vagin

- **DICER1**

Rhabdomyosarcome  
embryonnaire

*Nous sommes faits d'un étrange mélange  
d'acides nucléiques et de souvenirs,  
de rêves et de protéines,  
de cellules et de mot.*

François Jacob

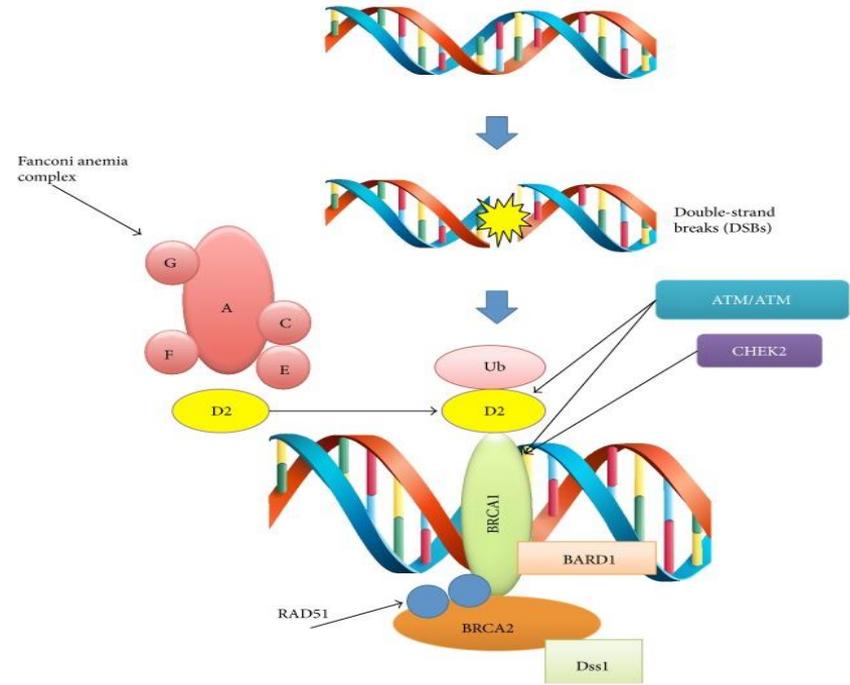






# Genes dans les double strand breaks reparer

- BRCA1/2, ATM, CHEK2, RAD51, BRIP1 et *PALB2*



# APPARENTE

## Risque pelvien des apparentées?

Cancer de l'ovaire : rare

Et 90% des 4700 cas annuels : de type épithélial

Et dans ce sous type : majorité : carcinome séreux de haut grade

Population générale: 1% de risque cumulé au cours de la vie (74 ans)

Analyse génétique du cas index négatif

Apparentée d'une femme ayant fait un cancer de l'ovaire :

Risque multiplié par 2 ou 3 par rapport à la population générale

⇒ Quelle prise en charge?

Concernant le risque mammaire : pas forcément augmenté :  
suivi à mettre en place fonction de l'histoire familiale

Table 5 Estimated ovarian cancer familial relative risks (FRRs) by the proband *BRCA1* and *BRCA2* mutation status

Proband mutation Status	Observed	Expected	FRR	Robust 95% CI
All				
No mutation	57	25.4	2.24	1.71 to 2.94
BRCA1	13	0.62	20.97	11.94 to 36.81
BRCA2	10	1.04	9.57	5.25 to 17.45
Proband diagnosed <50				
No mutation	18	4.69	3.83	2.42 to 6.08
BRCA1	4	0.32	12.44	5.16 to 30.00
BRCA2	3	0.28	10.83	3.90 to 30.07
Proband diagnosed >50				
No mutation	39	20.70	1.88	1.35 to 2.63
BRCA1	9	0.30	30.14	14.35 to 63.32
BRCA2	7	0.77	9.12	4.37 to 19.01
Proband has non-serous tumour				
No mutation	25	12.91	1.94	1.31 to 2.86
BRCA1	4	0.12	34.55	9.91 to 120.48
BRCA2	1	0.30	3.31	0.47 to 23.17
Proband has serous tumour				
No mutation	32	12.48	2.56	1.76 to 3.73
BRCA1	9	0.50	17.85	9.75 to 32.66
BRCA2	9	0.74	12.12	6.47 to 22.68

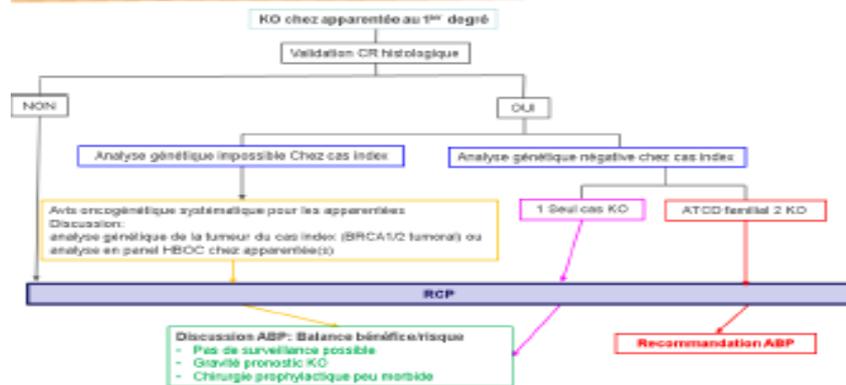
# APPARENTE

## Risque pelvien : des apparentées

Prise en charge apparentées 1<sup>er</sup> degré d'une femme ayant eu un KO



RCP: éléments de discussion ABP



⇒ Discussion ABP à avoir en RCP

### Prendre en compte :

- L'histoire familiale:
  - KO : âge au diagnostic, type histologique du cancer de l'ovaire (ne concerne que les tumeurs épithéliales)  
analyse génétique : constitutionnelle en panel et tumorale
  - Autres ATCDs familiaux de cancers (ex: KS : âges au diagnostics, histologie...)
- L'apparentée vue en consultation d'oncogénétique (âge, comorbidités)

### CAR

- Peu d'estimations du risque de KO pour les apparentées [Lévesq, J Med Genet. 2014](#)
- Pas de surveillance ovarienne possible et efficace
- Gravité du pronostic d'un cancer de l'ovaire
- Chirurgie de prévention à morbidité faible
- Discussion médicale partagée avec la patiente: balance bénéfice/risque

# Et la pilule?

- Aucun argument pour contre indiquer une contraception hormonale oestro progestative et micro progestatives
- ou un traitement hormonal de la ménopause
- Au contraire favorable pour la protection des cancers de l'endomètre

- *SG Dashti, JAMA, 2015*