

Cancers gynécologiques  
(endomètre – ovaire)  
d'origine génétique

Anne Fajac

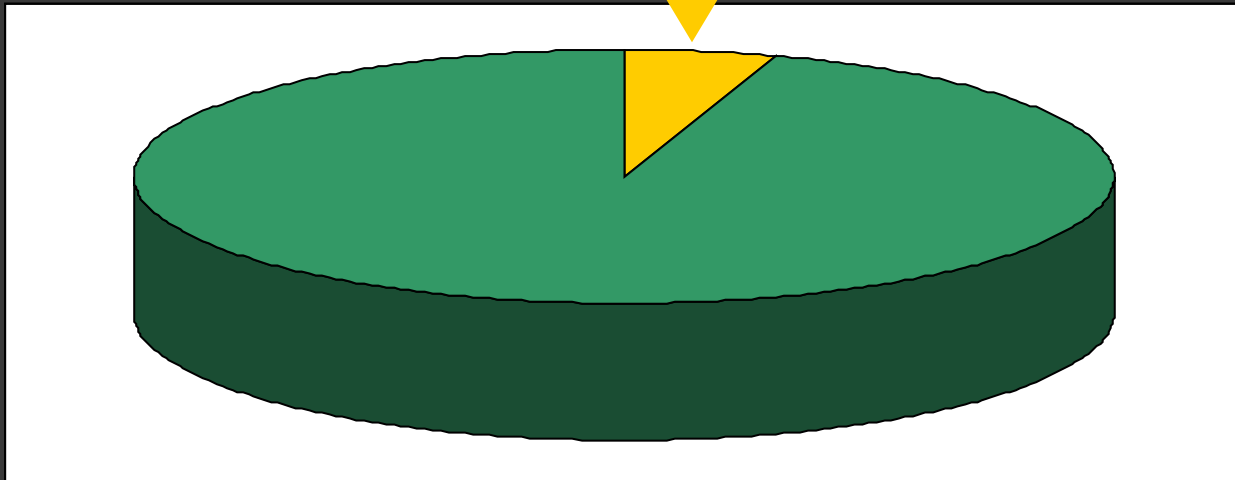
Service Histologie-Biologie Tumorale, Hôpital Tenon

# Prédisposition héréditaire au cancer

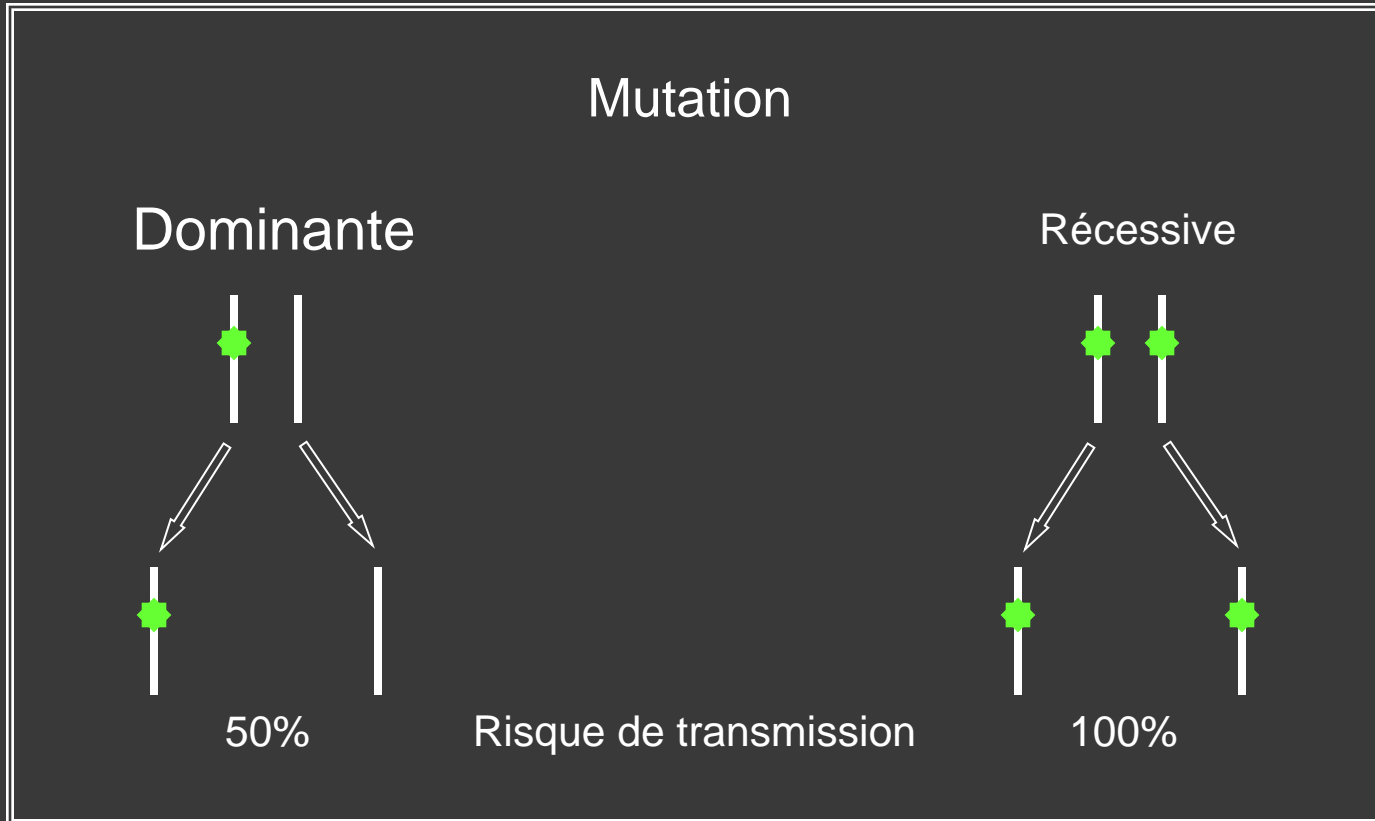


Mutation constitutionnelle

Cancer héréditaire : 5-10%



# Prédisposition héréditaire au cancer



Pénétrance

# Prédisposition héréditaire au cancer

Gène	Types de cancer
<b>Gènes suppresseurs <i>gatekeeper</i></b>	
APC	Côlon, thyroïde, estomac, intestin
TP53	Sarcome, sein, SNC, surrénale (syndrome de Li-Fraumeni)
WT1	Rein, foie, surrénale
<b>PTEN</b>	Sein, <b>endomètre</b> , thyroïde, hamartome (syndrome de Cowden)
P16, CDK4	Mélanome
RB1	Rétinoblastome, sarcome
CDH1	Estomac, sein
MEN1	Parathyroïde, pancréas, grêle (NEM type1)
<b>Gènes suppresseurs <i>caretaker</i> (de stabilité)</b>	
<b>BRCA1, BRCA2</b>	Sein, <b>ovaire</b>
<b>RAD51C</b>	Sein, <b>ovaire</b>
<b>MMR</b> (* Mismatch Repair *) ← <b>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</b>	Côlon, <b>endomètre, ovaire</b> (syndrome de Lynch, HNPCC *)
ATM	Leucémies, lymphomes, SNC (ataxie télangiectasie)
XPA, XPC, ERCC2-5	Peau (xeroderma pigmentosum)
<b>Oncogènes</b>	
RET	Thyroïde, parathyroïde, surrénale (NEM type 2)
KIT	Tumeurs stromales gastro-intestinales

\* HNPCC = « Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer »

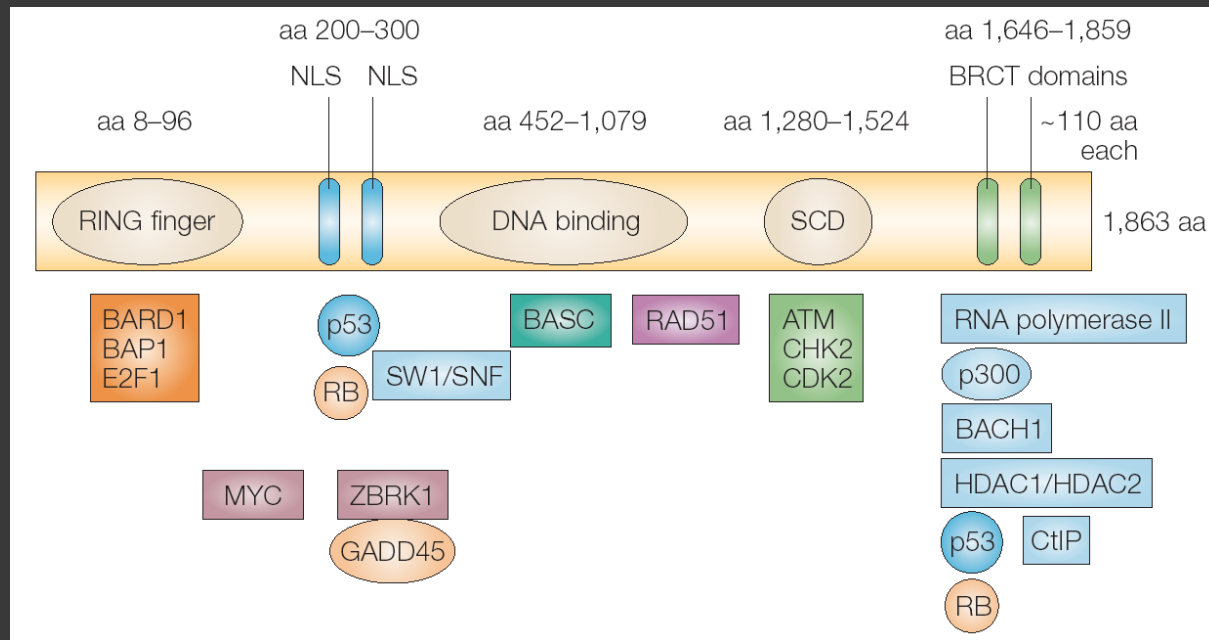
# Gène BRCA1 (1994)

Chromosome 17 (17q21) ; 22 exons codants (5592 nucléotides)

Ubiquitination



Réparation des lésions ADN



Remodelage chromatine

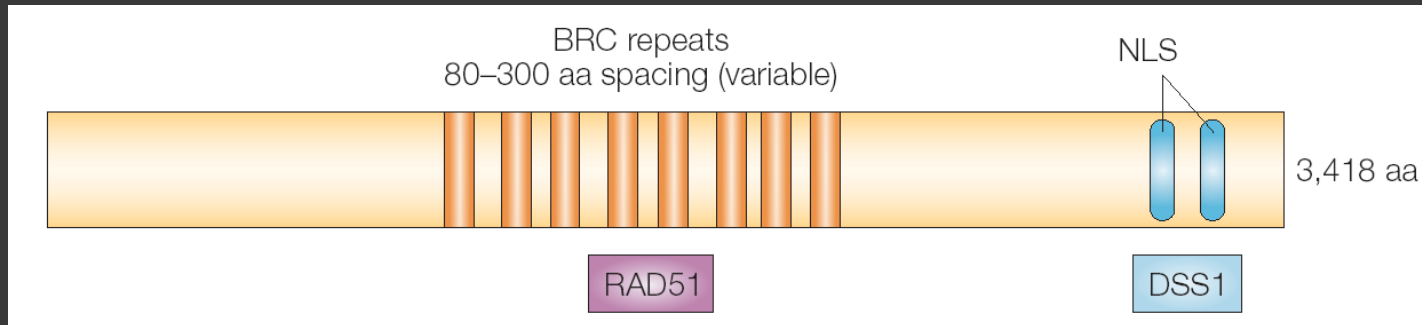


Contrôle du cycle cellulaire

(Narod, Nat Rev Cancer 2004)

# Gène BRCA2 (1995) = FANCD1

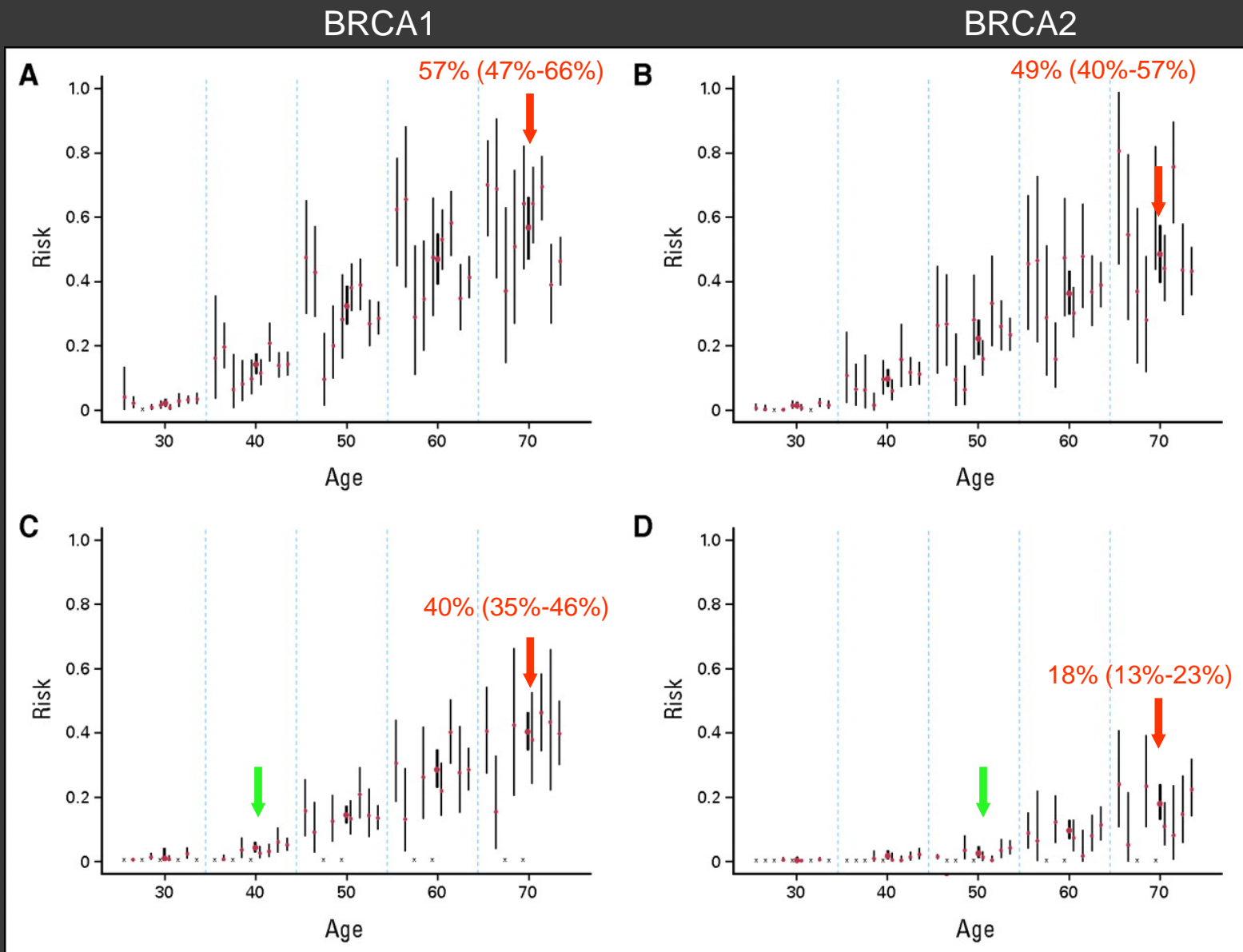
Chromosome 13 (13q12-13); 26 exons codants (10254 nucléotides)



Réparation des lésions ADN

*(Narod, Nat Rev Cancer 2004)*

# Mutation BRCA1/BRCA2 : risque de cancer sein-ovaire



(Chen, J Clin Oncol, 2007)

# Risque de cancer d'un sujet porteur de mutation BRCA1/BRCA2

## Autres sites que sein-ovaire

### Risques relatifs

	BRCA1	BRCA2
• Pancréas	2,3	5,5
• Prostate	NS	4,6
• Vésicule biliaire	NS	5
• Trompes de Fallope	50	NS

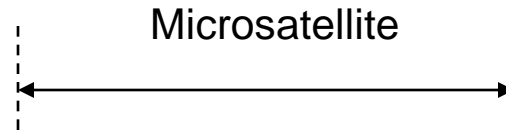
NS = Non significatif ou non signalé

*(INSERM-FNCLCC, Bull Cancer 2004)*



# Gènes MMR → réparation des mésappariements de l'ADN

A - T
C - G
G - C
T - A



5' TGGTCATGCTAGCTGGATGTGTGTGTGTGTGTGTATCGTACAAAAAAAAAAAAAAC  
3' ACCAGTACGATCGACCTACACACACACACACATAGCATGTTTTTTTTTTTTTTTG

↓ ↓ ↓

5' TGGTCATGCTAGCTGGATGTGTGTGTGTGTGTGTATCGTACAAAAAAAAAAAAAAC  
3' ACCAGTAC**A**ATCGACCTACACACACACACA**--**CATAGCATGTTTTTTTTTTTTTTTG

MMR ↓

↓ ↓ ↓

5' TGGTCATGCTAGCTGGATGTGTGTGTGTGTGTGTATCGTACAAAAAAAAAAAAAAC  
3' ACCAGTACGATCGACCTACACACACACACACATAGCATGTTTTTTTTTTTTTTTG

# Syndrome de Lynch (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*)



Spectre étroit → côlon, rectum, **endomètre**, intestin grêle, vessie et voies urinaires  
(risque relatif > 8)

Spectre large → **ovaire**, voies biliaires, estomac  
(risque relatif = 5 à 8)

# Risque de cancer d'un sujet porteur d'une mutation d'un gène MMR

Risque cumulé % (95% IC)

Age, y	Colorectal Cancer				Endometrial Cancer				Ovarian Cancer			
	Carriers				Carriers				Carriers			
	All	MLH1	MSH2	MSH6	All	MLH1	MSH2	MSH6	All	MLH1	MSH2	MSH6
20	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	2 (1-3)	1 (0-3)	2 (1-5)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0	0	0	0 (0-1)	0
40	5 (3-8)	6 (3-11)	8 (4-13)	1 (0-3)	2 (1-4)	1 (0-4)	2 (0-7)	1 (0-2)	1 (0-1)	0 (0-2)	1 (0-3)	0
50	13 (9-19)	14 (8-27)	20 (13-30)	3 (2-6)	8 (4-15)	9 (3-19)	8 (3-21)	3 (1-8)	3 (1-5)	4 (0-11)	4 (1-9)	0 (0-1)
60	24 (17-35)	28 (16-49)	36 (23-54)	6 (4-12)	23 (12-38)	32 (12-55)	18 (8-53)	9 (5-19)	7 (2-21)	15 (1-45)	11 (2-28)	1 (0-2)
70	35 (25-49)	41 (25-70)	48 (30-77)	12 (8-22)	34 (16-58)	54 (20-80)	21 (8-77)	16 (8-32)	8 (2-37)	20 (1-65)	24 (3-52)	1 (0-3)
80	42 (30-60)	49 (29-85)	52 (31-90)	18 (13-30)	35 (17-60)	57 (22-82)	21 (9-82)	17 (8-47)	8 (2-39)	20 (1-66)	38 (3-81)	1 (0-3)

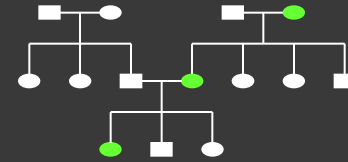
Localization	Cumulative Cancer Risk at 70 Years, % (95% Confidence Interval)			
	MLH1	MSH2	MSH6	Total
Stomach	6 (0.2-17)	0.2 (0-10)	0	0.7 (0.08-4.4)
Urothelium	0.2 (0-2.6)	2.2 (0.6-8)	0.7 (0-2.1)	1.9 (0.3-5.3)
Small bowel	0.4 (0.1-3)	1.1 (0-5)	0	0.6 (0.1-1.3)
Biliary tract	1.9 (0-15)	0.02 (0-0.2)	0	0.6 (0.07-2.5)

Qui ?

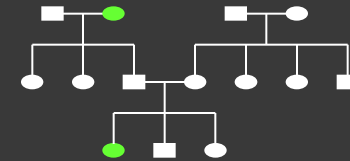
# Suspicion de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire (BRCA1, BRCA2)

Dans la même branche parentale

- 3 apparentés au 1<sup>er</sup> degré (ou 2 degré par un homme)  
K sein ou de l'ovaire

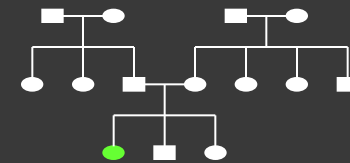


- 2 apparentés au 1<sup>er</sup> degré (ou 2 degré par un homme)  
2 K sein dont un < 40 ans  
K sein et K ovaire  
2 K ovaire



- 1 seul cas mais

K sein < 36 ans  
K sein chez un homme  
K sein et K ovaire  
K sein et K pancréas  
K sein de type médullaire  
K ovaire < 70 ans



Cancer du sein : canalaire <i>in situ</i>	oui
Tumeur de l'ovaire <i>borderline</i>	non
Cancer de l'ovaire de type mucineux	non

## Tumeurs du sein BRCA1 : caractéristiques histologiques

- grade 3
- RH –
- Her2 –
- cytokératines de type basal (CK5, CK6)
- p53 +
- cycline E +



phénotype basal

# Suspicion de syndrome de Lynch (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*)

Spectre étroit ➡ côlon, rectum, **endomètre**, intestin grêle, vessie et voies urinaires (risque relatif > 8)  
Spectre large ➡ **ovaire**, voies biliaires, estomac (risque relatif = 5 à 8)

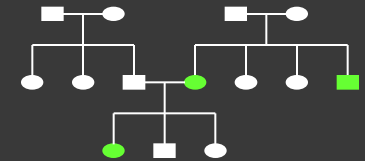
dans la même branche parentale

- 3 cas

3 K colorectal, un apparenté au 1<sup>er</sup> degré avec les 2 autres, sur 2 générations : dont un < 50 ans

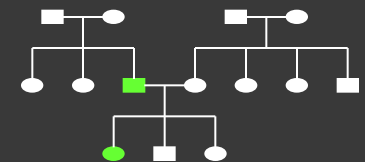
3 K spectre étroit, un apparenté au 1<sup>er</sup> degré avec les 2 autres, sur 2 générations : dont un < 50 ans

3 K spectre chez apparentés au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré



- 2 cas

2 K spectre chez apparentés au 1<sup>er</sup> degré : dont un < 50 ans

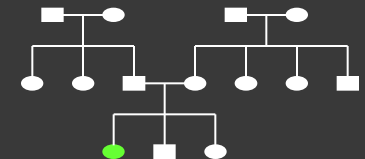


- 1 seul cas mais

K colorectal < 50 ans

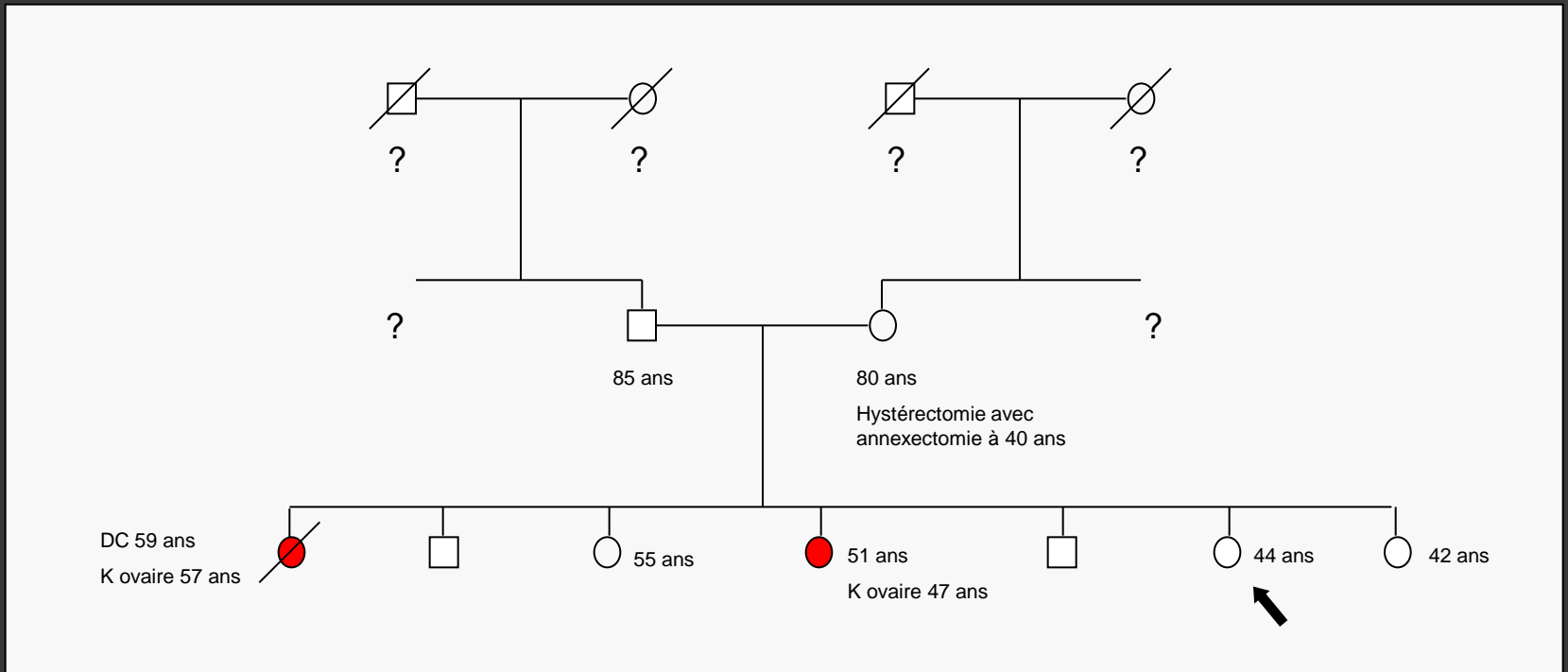
K colorectal avec histologie évocatrice < 60 ans

2 K du spectre (synchrones ou métachrones)



# Chez qui rechercher une mutation? (cas index)

- Sujet atteint de cancer



- Apparentés indemnes après détection mutation



Comment ?

- Consultation oncogénétique
- Consentement éclairé
- Consultation avec psychologue
- Prélèvement sanguin (mutation constitutionnelle)

# Quelle stratégie pour l'analyse génétique?

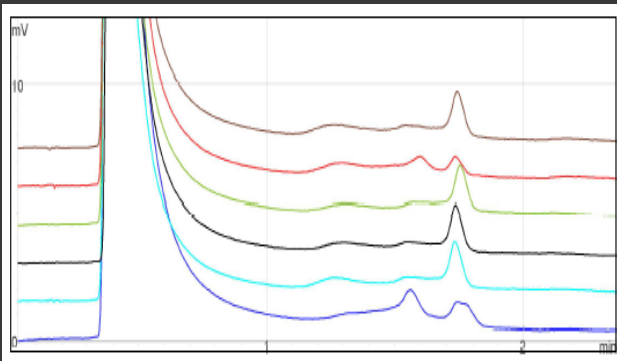
Sang (ADN des leucocytes)



Recherche de mutation constitutionnelle

Screening

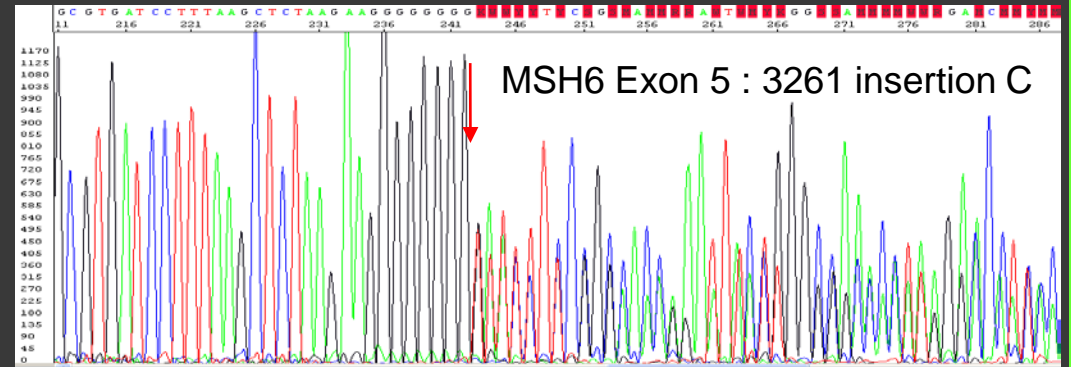
(DHPLC, analyse des courbes de fusion)



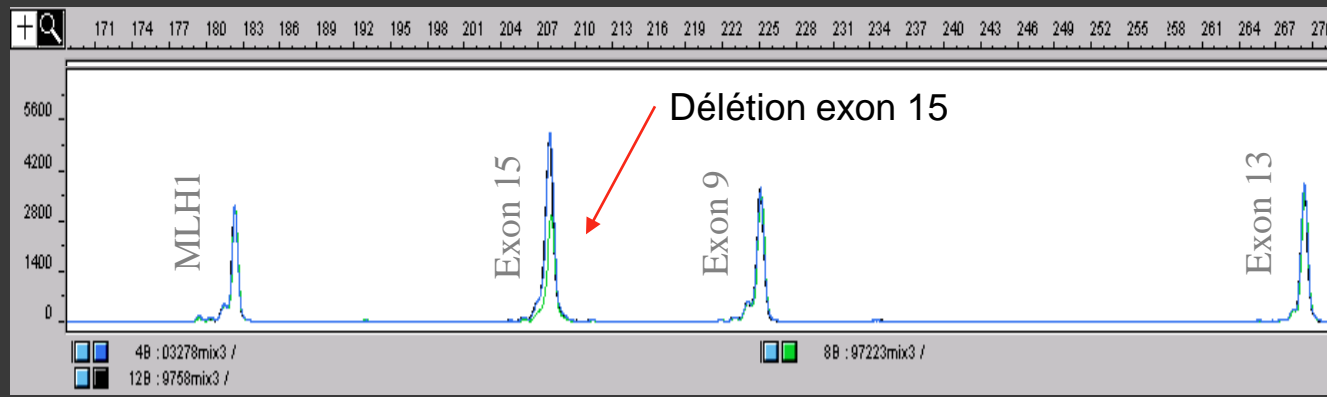
1. Mutation ponctuelle

Séquençage

+



2. Réarrangement de grande taille (QMPSF ou MLPA)

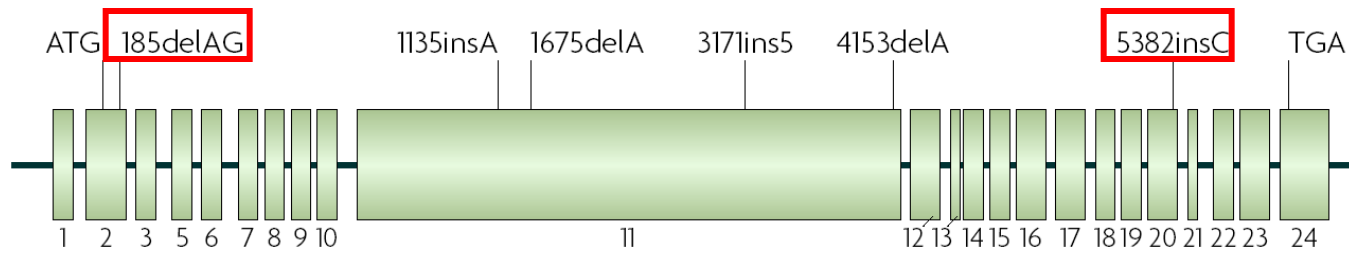


Sensibilité de détection des mutations : 95%

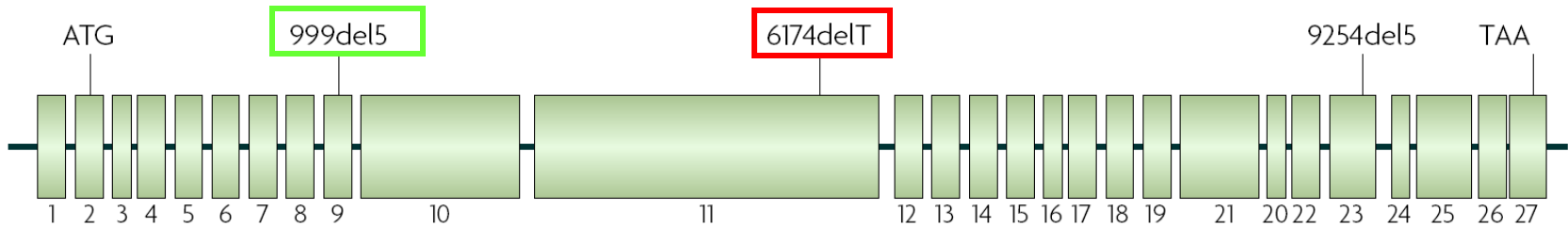
# Mutations récurrentes

## Exemple

**BRCA1**



**BRCA2**



Population Ashkénaze

Population islandaise

(Fackenthal, Nat Rev Cancer 2007)

# Suspicion de syndrome de Lynch : stratégies d'analyse

Tumeur



- Instabilité des microsatellites (MSI)
- Immunohistochimie

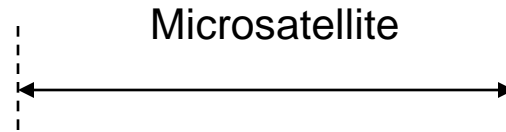
Sang



Recherche de mutation gène MMR

# Gènes MMR → réparation des mésappariements de l'ADN

A - T
C - G
G - C
T - A



5' TGGTCATGCTAGCTGGATGTGTGTGTGTGTGTGTATCGTACAAAAAAAAAAAAAAC  
3' ACCAGTACGATCGACCTACACACACACACACATAGCATGTTTTTTTTTTTTTTTG

↓ ↓ ↓  
5' TGGTCATGCTAGCTGGATGTGTGTGTGTGTGTGTATCGTACAAAAAAAAAAAAAAC  
3' ACCAGTAC**A**ATCGACCTACACACACACACA**--**CATAGCATGTTTTTTTTTTTTTTTG

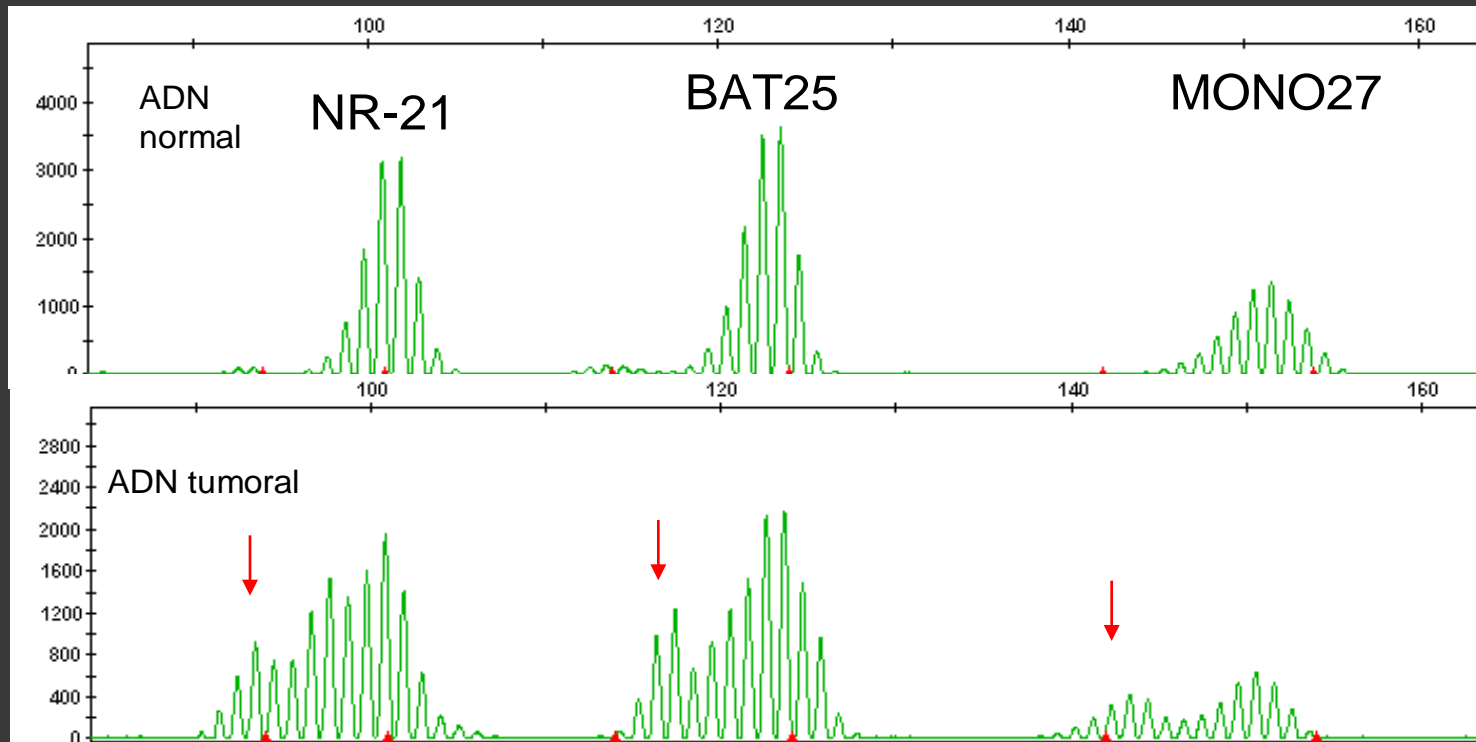
MMR ↓

↓ ↓ ↓  
5' TGGTCATGCTAGCTGGATGTGTGTGTGTGTGTGTATCGTACAAAAAAAAAAAAAAC  
3' ACCAGTACGATCGACCTACACACACACACACATAGCATGTTTTTTTTTTTTTTTG

Tumeur



Instabilité des microsatellites  
(NR21, NR24, BAT25, BAT26, MONO27)

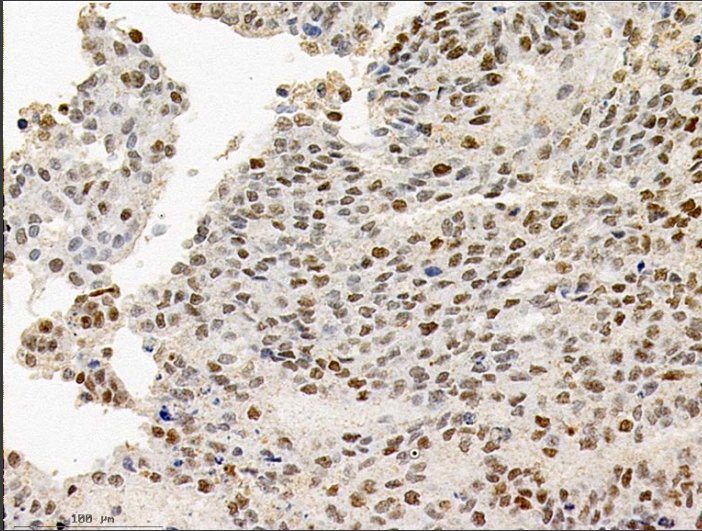


Tumeur

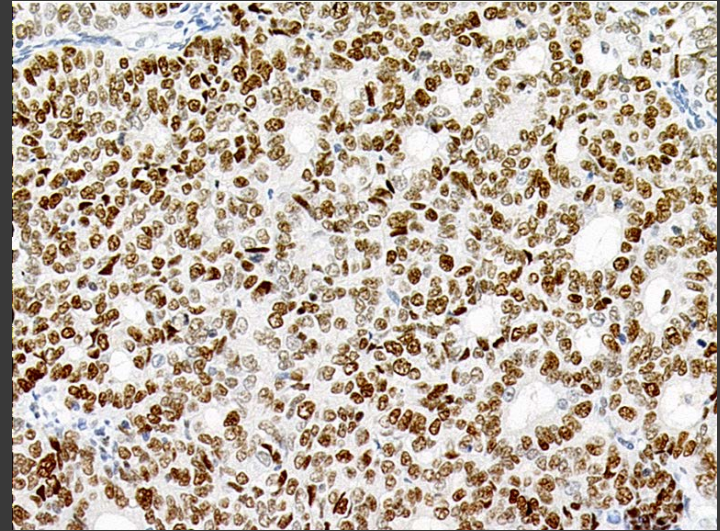


Immunohistochimie MSH2, MLH1, MSH6, (PMS2)

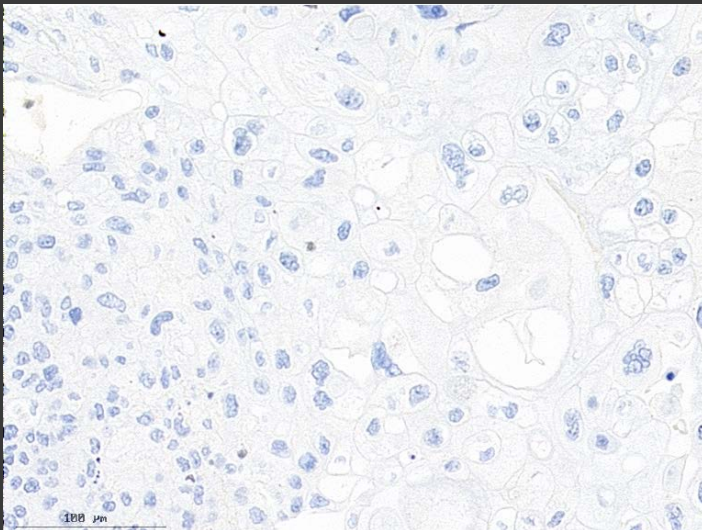
MSH2



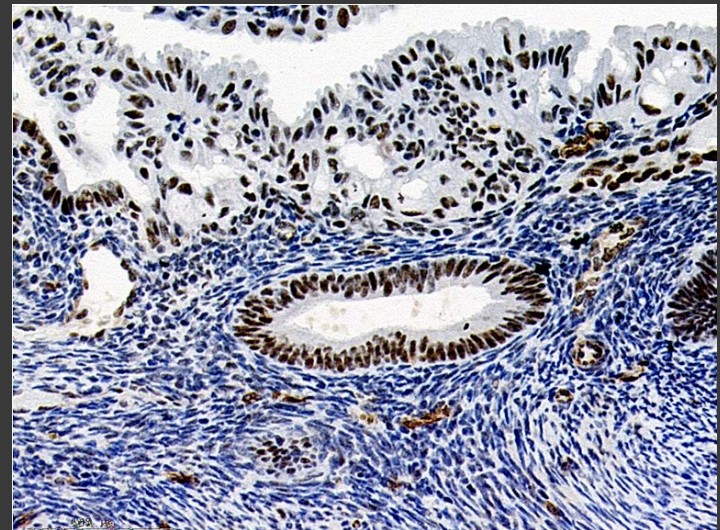
MSH6



MLH1

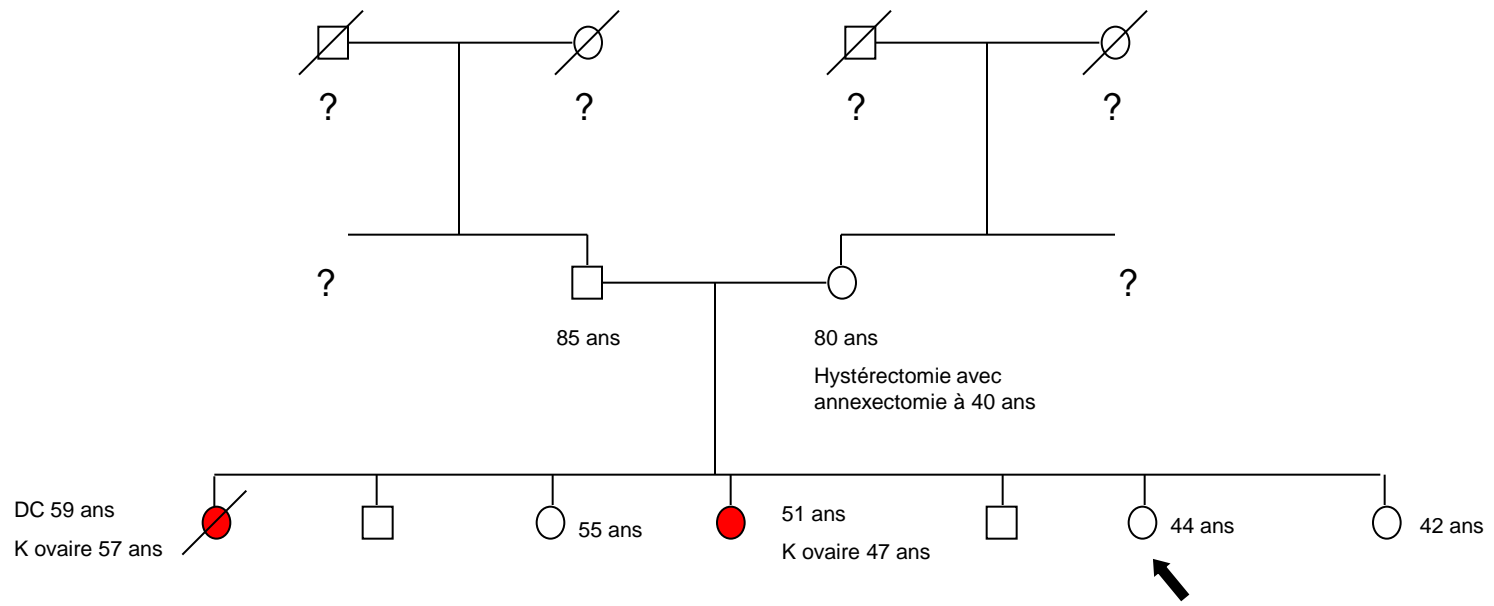


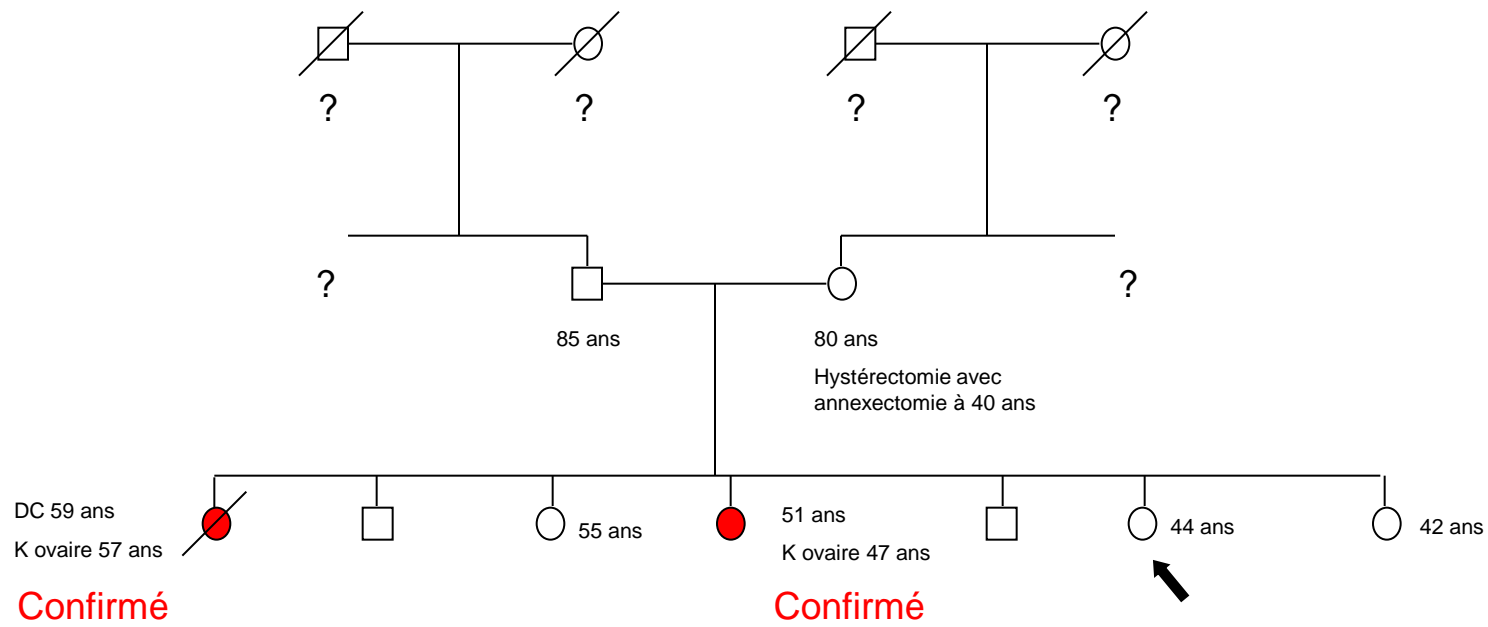
MLH1 : Tissu non tumoral

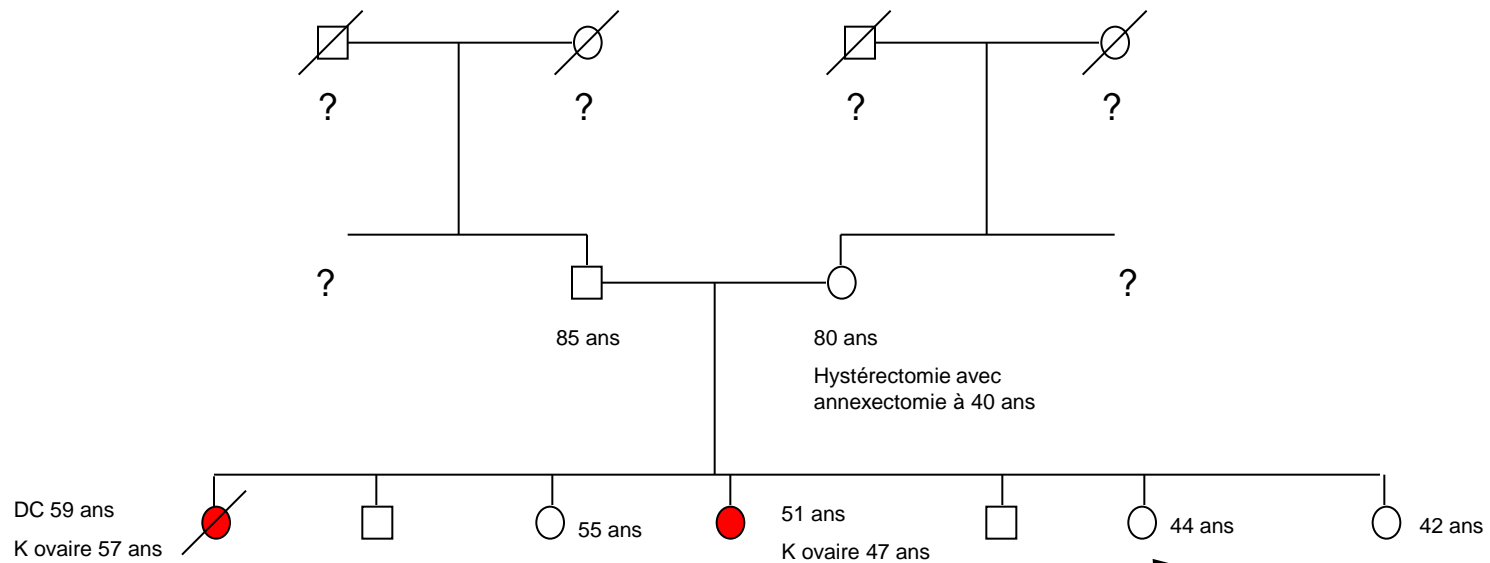




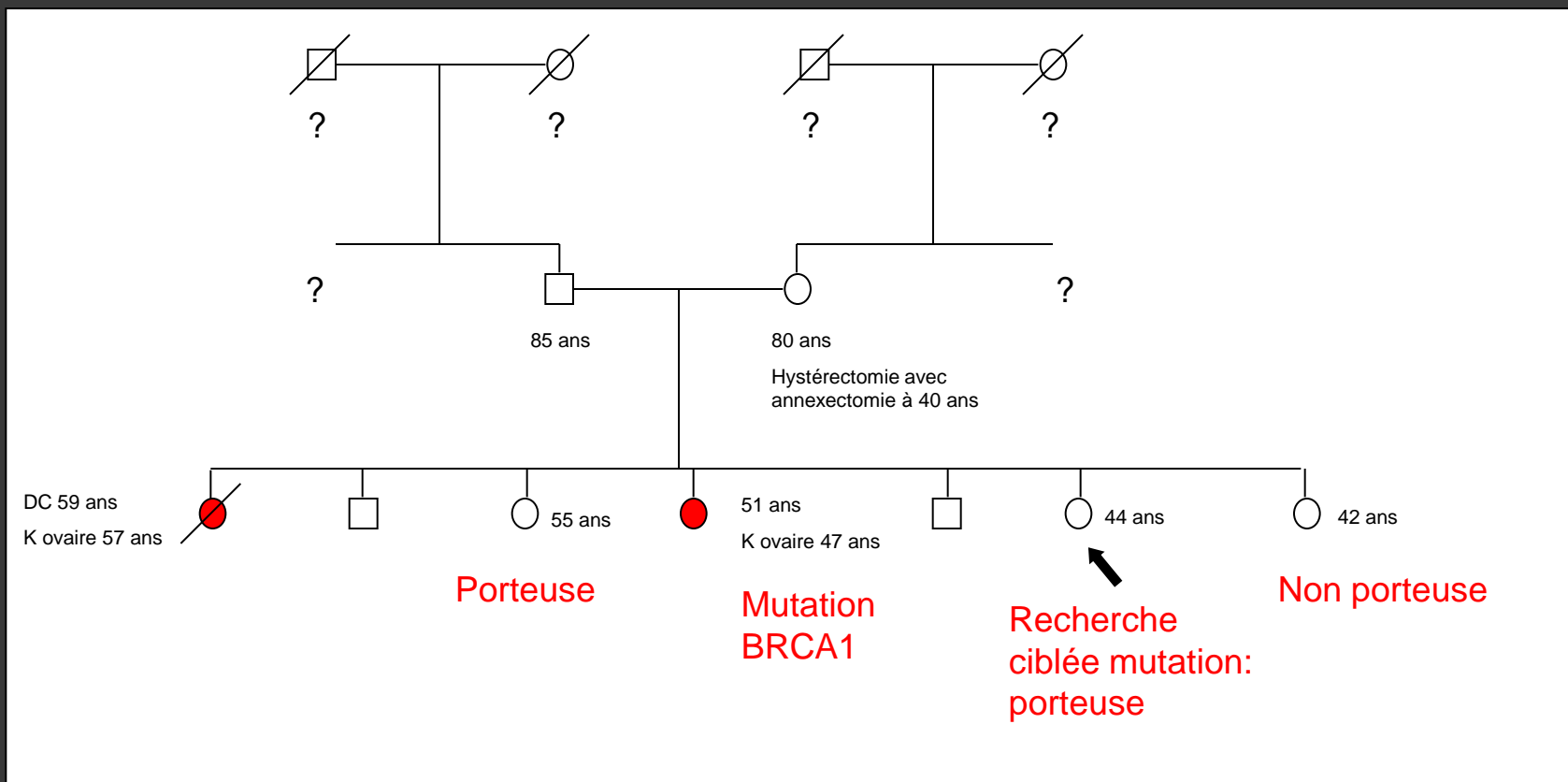
Pourquoi ?







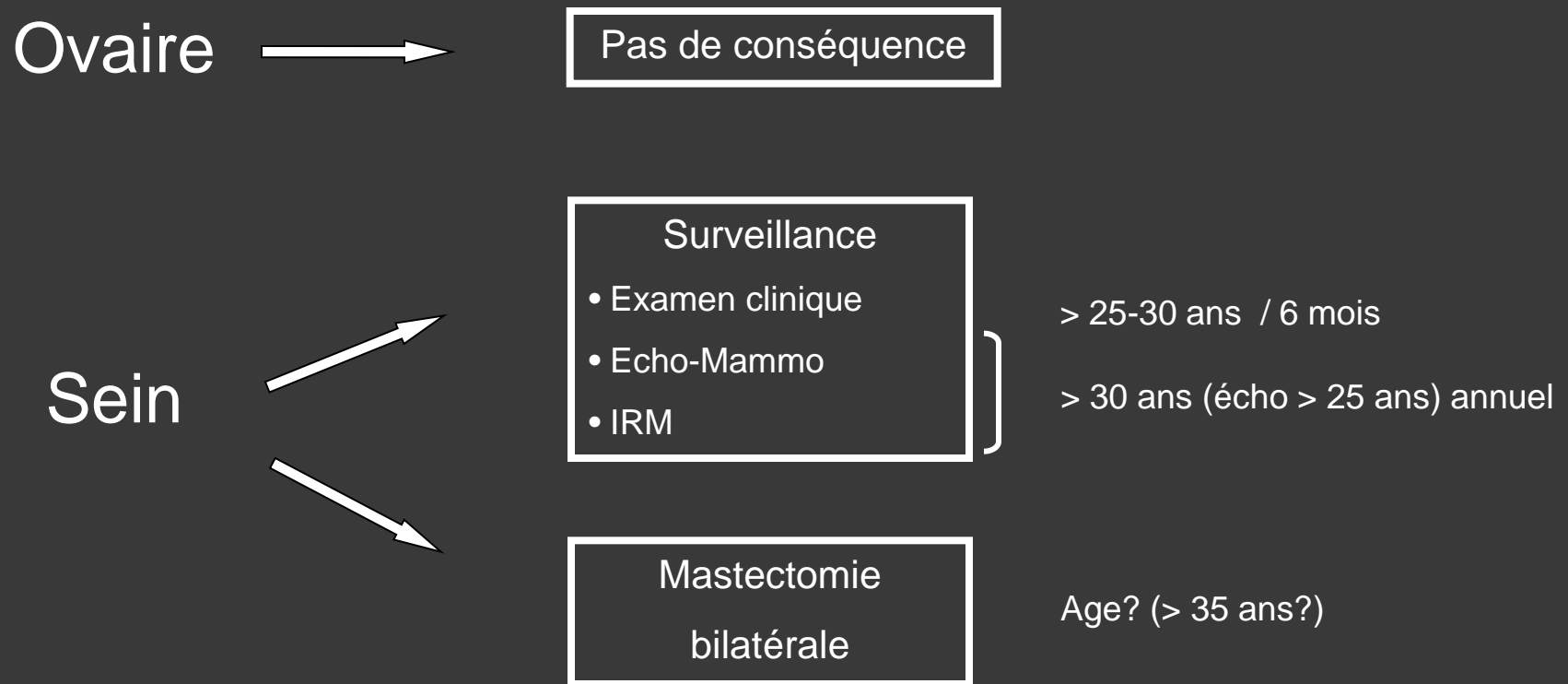
Mutation  
BRCA1



Quelle prise en charge?

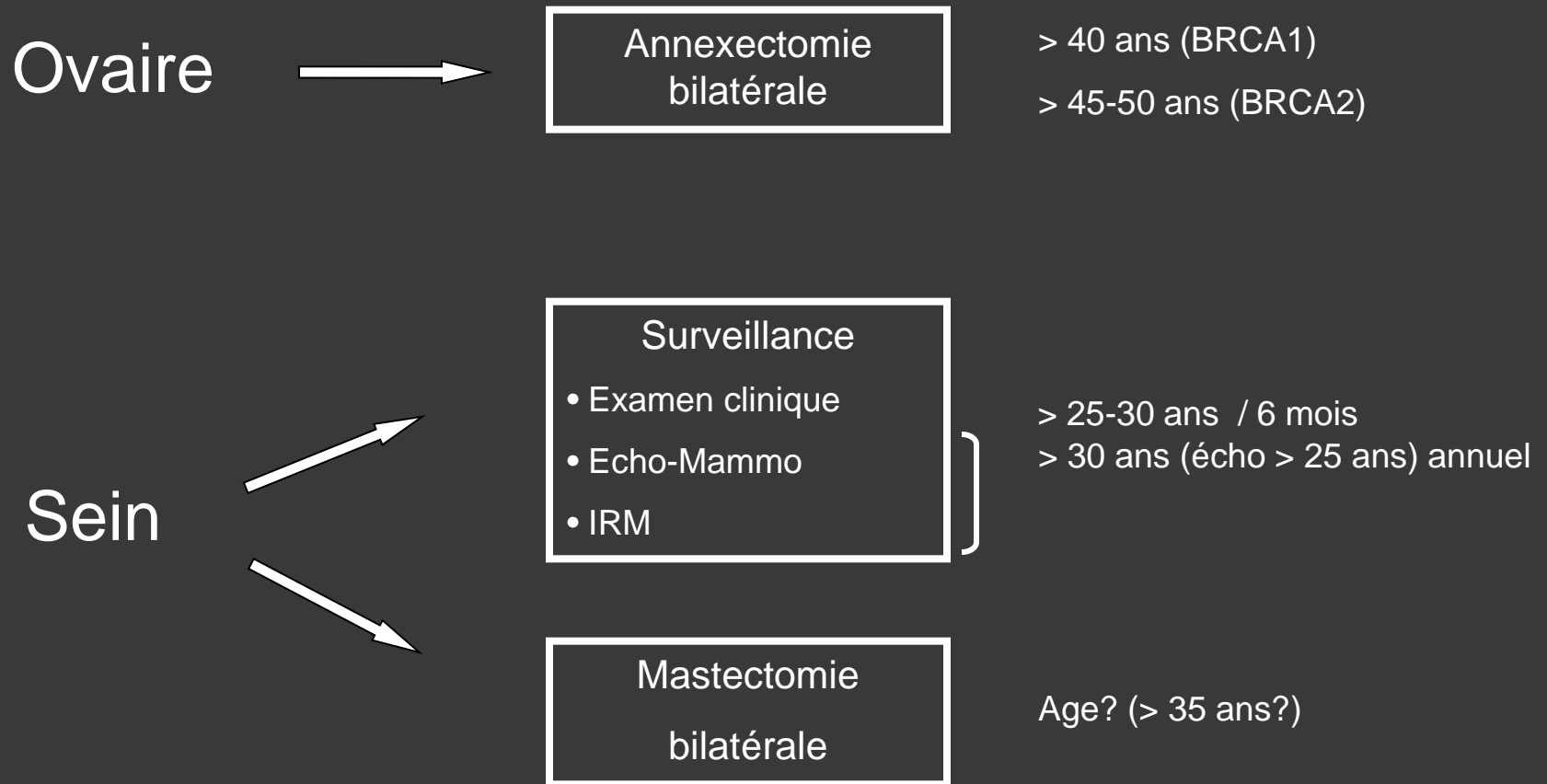
# Prise en charge d'une femme atteinte K ovaire et porteuse d'une mutation BRCA1 ou BRCA2

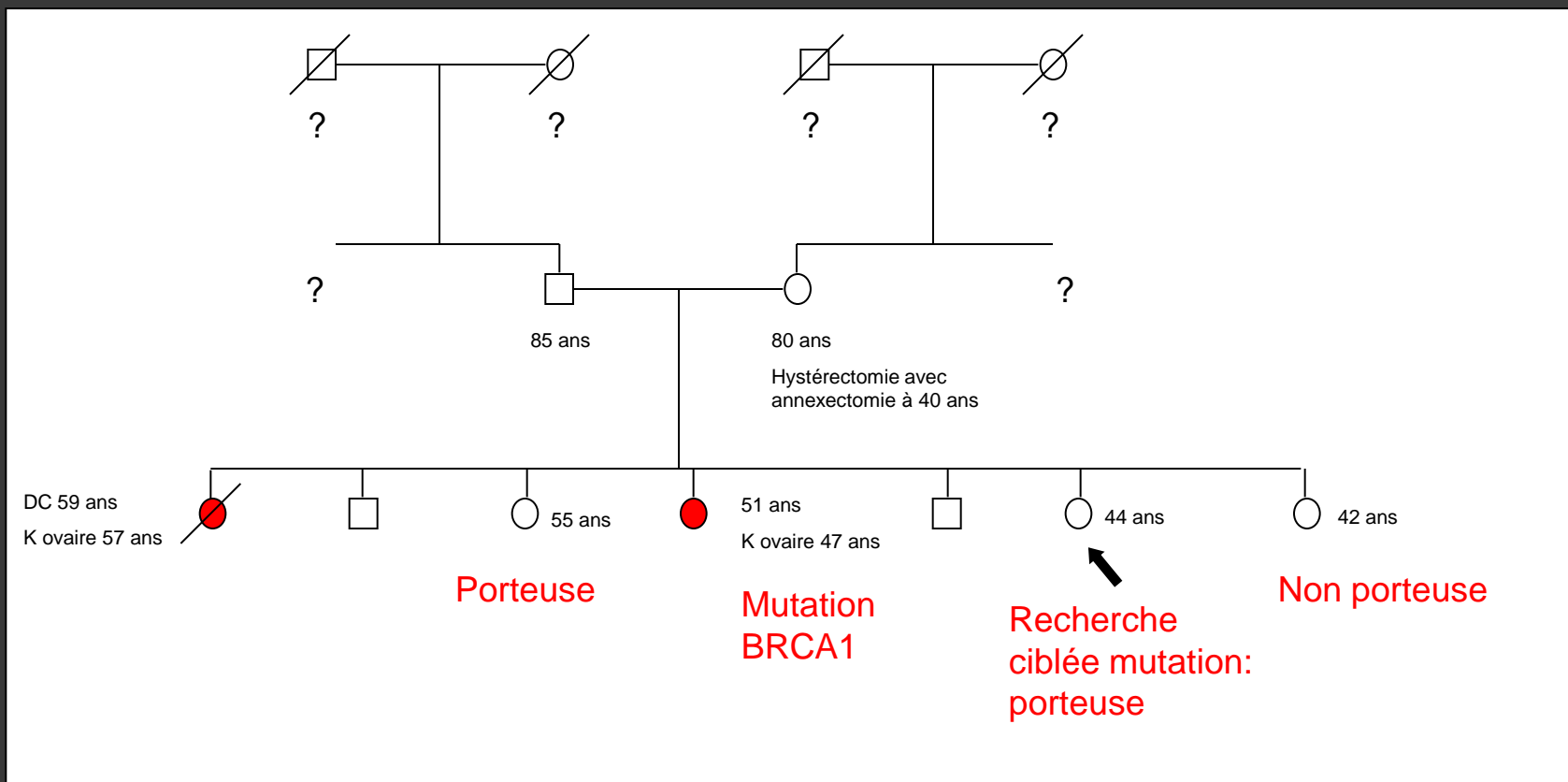
Recommandations françaises  
(INSERM-FNCLCC 2004, Saint Paul de Vence 2007, INCA 2009)



# Prise en charge d'une femme indemne porteuse d'une mutation BRCA1 ou BRCA2

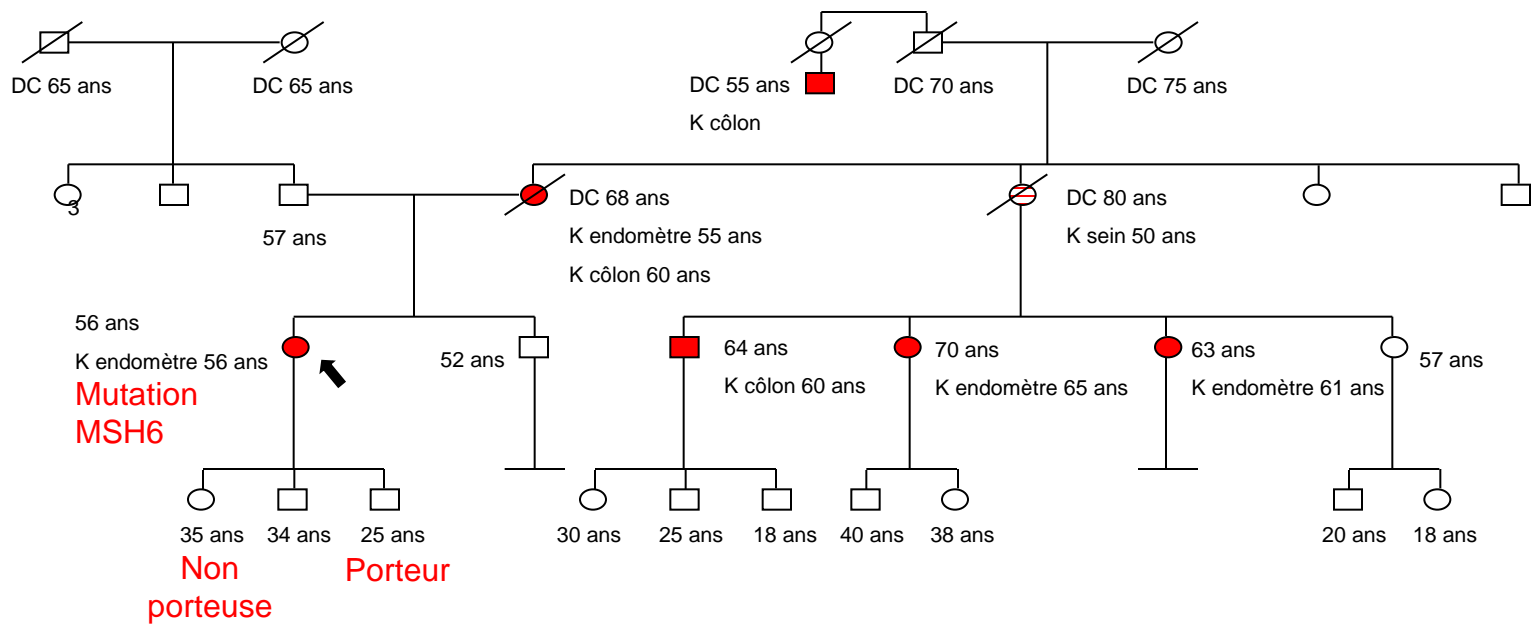
Recommandations françaises  
(INSERM-FNCLCC 2004, Saint Paul de Vence 2007, INCA 2009)





Prise en charge spécifique  
chez les porteurs de mutation





Quelle prise en charge?

Prise en charge d'une femme atteinte de K (endomètre-ovaire)  
et porteuse d'une mutation d'un gène MMR

Recommandations françaises (2004, INCA 2009)

Utérus & Ovaire



Chirurgie (traitement)

Côlon



Chromocoloscopie / 2 ans

> 20 ans

Autres



Rien de systématique  
Endoscopie OGD lors 1<sup>ère</sup> coloscopie

Prise en charge d'une femme indemne de cancer  
et porteuse d'une mutation d'un gène MMR

Recommandations françaises (2004, INCA 2009)

Utérus & Ovaire



- Examen annuel
- Echographie annuelle
- Biopsie endométriale

> 30 ans

Côlon



Chromocoloscopie / 2 ans

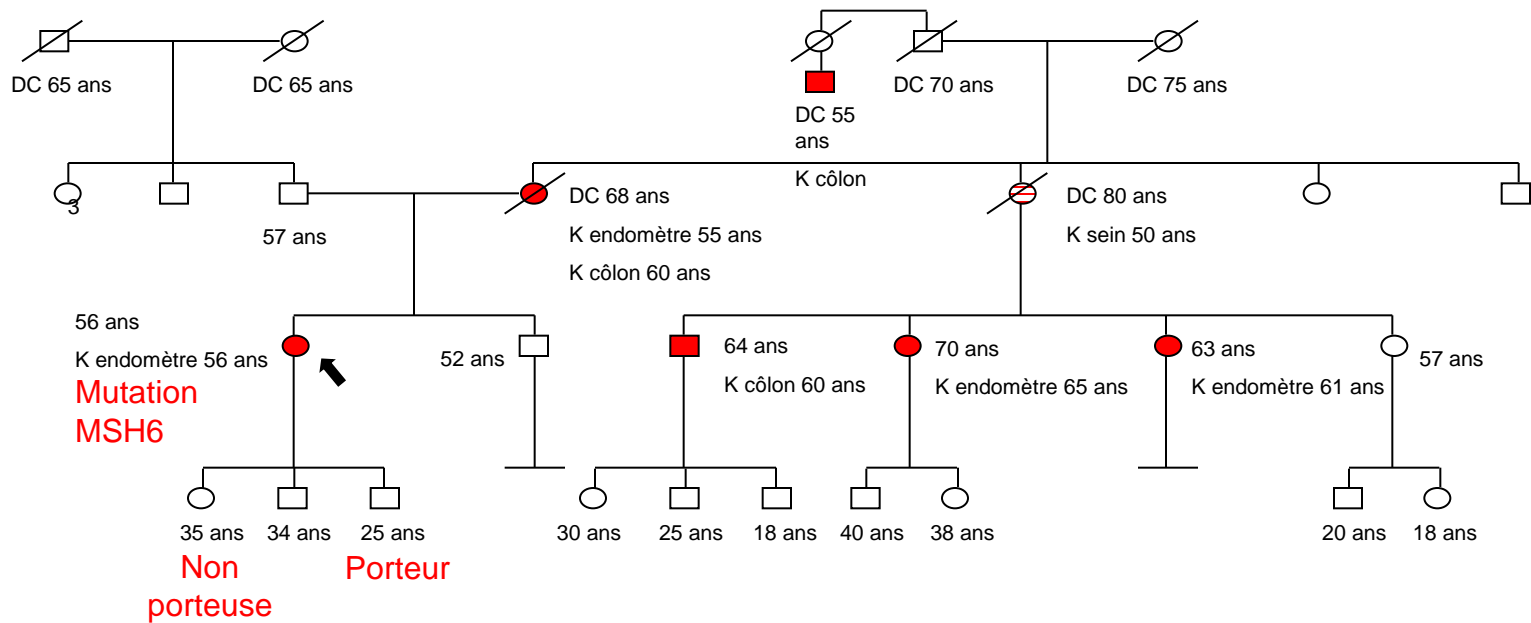
> 20 ans

Autres



Rien de systématique  
Endoscopie OGD lors 1<sup>ère</sup> coloscopie

Hystérectomie - annexectomie à discuter +++ (> 35 ans)



Prise en charge spécifique  
 chez les porteurs de mutation

Cancer ovaire / endomètre



Origine génétique ? (interrogatoire +++)



Prise en charge adaptée

(patiente / apparentés)