

Vincent Lavoué¹, Catherine Dugast^{2a}, Sébastien Henno³, Jean Levêque^{1, 2b}

¹ Service de Gynécologie CHU Anne de Bretagne 16 Rue de Bulgarie BP 90 347 F-35 203 Rennes Cedex
2

² Départements de Génétique (a), Oncologie Chirurgicale (b) CRLCC Eugène Marquis CS 44 229 F-35 042 Rennes Cedex

³ Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques CHU Pontchaillou 2 rue Henri Le Guilloux F-35 000 Rennes

INTRODUCTION

Pathologie tumorale de l'endomètre d'origine génétique : syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers (SPHC) nommé **Syndrome de LYNCH / HNPCC**.

SPHC [1] = préoccupation gynécologique majeure car :

- localisations gynécologiques fréquentes : sein ovaire trompes péritoine endomètre (Tableau I),
- interactions fortes avec les hormones de la femme et la reproduction / contraception.

Existence de Recommandations à notre disposition concernant ces SPHC [2, 3].

Le rôle du clinicien face aux SPHC :

- l'identification des sujets à risque,
- le suivi de ces mêmes sujets : les modalités de la surveillance incluent :
 - o un éventuel dépistage,
 - o la capacité à proposer un diagnostic précoce du cancer ou des états pré-cancéreux,
 - o la prophylaxie (médicale ou chirurgicale),
 - o la gestion de la contraception et des grossesses spontanées ou assistées médicalement et de la ménopause,
 - o la participation à la prise en charge pluridisciplinaire à côté des oncogénéticiens, radiologues, oncologues, cliniciens d'organe (gynécologues, gastroentérologues...), psychologues.

LA CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE

Éléments évocateurs d'un SPHC incitant à proposer une consultation oncogénétique :

- le nombre de cancers élevé dans une même branche familiale,

- leur survenue à un âge inhabituel (précoce),
- la présence d'un cancer sur un terrain inhabituel (cancer du sein chez l'homme),
- l'existence d'associations de cancers s'intégrant dans une forme syndromique connue (par exemple ovaire colon endomètre),
- le caractère bilatéral des cancers touchant les organes pairs,
- et peut être l'existence d'un sous-type histologique particulier (souvent histopronostic agressif)

La consultation oncogénétique : doit répondre à 2 questions [4] :

- quelle est la probabilité que les cancers observés dans la famille soient d'origine génétique : en conséquence, quelles recherches entreprendre pour confirmer ou infirmer l'origine génétique ?
- Que proposer aux sujets en faisant la demande qu'ils soient malades ou sains, en termes de dépistage pour augmenter les chances d'un diagnostic précoce, de prévention pour réduire le risque de maladie, de prise en charge thérapeutique si la maladie s'installe, de prophylaxie pour empêcher la survenue de la maladie, et de thérapeutique enfin qui doit tenir compte du contexte génétique.

Cette consultation se déroule donc en **3 temps** :

- consultation 1 : reconstitution de l'histoire familiale et indication ou non d'un test génétique, recueil des attentes du patient, information,
- consultation 2 : après un temps de réflexion personnelle, information de nouveau délivrée, proposition d'analyses génétiques (idéalement sur un sujet déjà exposé à la maladie le plus jeune atteint de la famille),
- consultation 3 : présentation des résultats à la personne chez qui le prélèvement a été effectué avec support psychologique proposé, diffusion familiale de l'information, prise en charge prophylactique, de surveillance, voire thérapeutique.

ASPECTS GENETIQUES DU SYNDROME DE LYNCH /HNPCC

Syndrome LYNCH/HNPCC [5] = mutation constitutionnelle délétère (MCD) d'un des allèles d'un des gènes du système d'identification et de réparation des mésappariements de l'ADN survenant lors des mitoses (*MisMatch Repair Genes*) :

- gènes *hML1* (35% des cas),
- *hMSH2* (25% des cas)
- plus accessoirement *hMSH6* (2% des cas) et *PMS2* [6].

Prévalence : 1/2000 à 1/1000 dans la population générale

Transmission : mode autosomique dominant

Chez les sujets de **moins de 60 ans** : mutation retrouvée devant un cancer

- cancer colorectal : 1 à 2% des cas [7]
- endométrial : 6%
- ovarien : 2% [8, 9].

Physiopathologie du syndrome LYNCH/HNPCC :

- les patients sont porteurs dans l'ensemble de leurs cellules d'une mutation (donc constitutionnelle) d'un des allèles d'un des gènes impliqués dans cette affection,
- une inactivation du second allèle de ce même gène peut se produire dans une cellule conduisant à un défaut d'expression de la protéine normalement codée par le gène muté et à l'apparition d'une perte de la fidélité de la réplication de l'ADN, d'où une instabilité génomique particulièrement observable sur des séquences très répétitives du génome : les microsatellites
- cette instabilité est constante dans le syndrome LYNCH/HNPCC mais est retrouvée dans 15% des cas de cancers colorectaux proximaux sporadiques et ceci d'autant plus que le sujet est âgé (double inactivation du gène *MLH1* par un phénomène d'hyperméthylation du promoteur de ce gène non transmissible à la descendance).

Diagnostic génétique du syndrome de Lynch/HNPCC :

- à partir d'un fragment tumoral fixé et inclus en paraffine (étude somatique à demander au laboratoire d'anatomie pathologique) : cette analyse ("phénotype RER") peut se faire par 2 techniques complémentaires de manière conjointe ou décalée :
 - o par biologie moléculaire : 5 marqueurs microsatellitaires ont été choisis (BAT-26, BAT-25, NR-21, NR-22, NR-24) [10],
 - o par immunohistochimie sur coupe histologique recherchant la perte d'expression des protéines des gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* dont la sensibilité est inférieure à celle de la biologie moléculaire,
 - o si la tumeur présente une instabilité d'au moins 1 microsatellite et/ou une perte d'expression d'une des 4 protéines *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS 2* le phénotype est instable (phénotype MSI)
- un avis auprès d'un oncogénéticien doit être demandé qui décidera alors soit d'études tumorales complémentaires, soit d'une analyse des gènes MMR.

ASPECTS CLINIQUES DU SYNDROME DE LYNCH/HNPCC

Historiquement plusieurs syndromes :

- le syndrome de Lynch I (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer Site Specific) où ne sont décrits que des cancers coliques (principalement au niveau du colon droit et avant 50 ans),
- le syndrome de Lynch II (Cancer Family Syndrome) où sont observés à côté des cancers colorectaux d'autres localisations en particulier endométriales et ovariennes, urinaires, et intestin grêle,
- le syndrome de Muir-Torre, lié au gène MSH2, où sont associées des tumeurs des glandes sébacées,
- le syndrome de Turcot présentant en sus des tumeurs cérébrales (glioblastomes).

Actuellement : notion de tumeur du spectre LYNCH/HNPCC que sont les cancers colorectaux, de l'endomètre, des ovaires, de l'estomac, des voies biliaires, des voies excrétrices urinaires, de l'intestin grêle.

Un seul critère clinico-biologique est nécessaire au **diagnostic clinique de LYNCH/HNPCC** (critères Bethesda révisés [11]) :

- cancer colorectal diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans,
- cancer colorectal diagnostiqué chez un individu avec antécédent personnel de cancer colorectal ou du spectre LYNCH/HNPCC, synchrone ou métachrone, quels que soient les âges au diagnostic,
- cancer colorectal avec caractéristiques anatomopathologiques évocatrices (faible degré de différenciation, architecture de type « médullaire/cribriforme », infiltration lymphocytaire dense du stroma tumoral) diagnostiqué à un âge inférieur à 60 ans,
- cancer colorectal diagnostiqué chez un individu ayant au moins un apparenté au 1^{er} degré atteint d'un cancer du spectre LYNCH/HNPCC diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans,
- cancer colorectal diagnostiqué chez un individu ayant au moins 2 apparentés au 1^{er} ou au 2^{ème} degré atteint d'un cancer du spectre LYNCH/HNPCC quels que soient les âges au diagnostic.

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE PRATIQUE EN FRANCE

Phénotype RER à proposer à tout sujet affecté par un cancer du spectre avant 60 ans ou avec un antécédent personnel ou familial de cancer du spectre quel que soit l'âge au diagnostic

Recherche de mutation en cas d'instabilité microsatellitaire ou d'emblée selon les critères familiaux en cas d'impossibilité de détermination du phénotype RER

En France : 24% des cancers endométriaux surviennent avant 60 ans (1200 cas) dont 408 (34%) ont un phénotype instable [3].

RISQUES TUMORAUX

Les risques cumulés de développer un cancer sont élevés :

- avec une survenue précoce des cancers,
- dépendent de facteurs :
 - o génétiques (gène impliqué, gènes modificateurs) [12],
 - o liés au sexe
 - o au mode de vie et à l'alimentation [13].

→ Le risque cumulé de cancer de l'endomètre à 70 ans :

- 3% dans la population générale *versus* 33% (95%CI, 16%-57%) en cas de syndrome LYNCH/HNPCC (étude française ERISCAM) [14]19]
- les risques sont plus élevés en cas de mutation :
 - o MLH1, MSH2 (respectivement 41% et 48% à 70 ans)
 - o qu'en cas d'anomalie MSH6 (12% à 70 ans).
- l'âge médian au diagnostic est de 49 ans soit plus précoce que dans les formes sporadiques :
 - o 2% des cancers sont découverts avant 40 ans (avec les problèmes de fertilité concomitants),
 - o 8% avant 50 ans [14].

Les étapes de la cancérogénèse sont mal connues :

- l'hyperplasie atypique endométriale est fréquemment observée au pourtour des lésions adénocarcinomeuses avec une transition plus rapide que dans les cas sporadiques comme observé dans les lésions coliques [15],
- le diagnostic reste comparable à celui des cas sporadiques avec une majorité de stades précoces.

L'histo-pronostic des lésions :

- le sous-type histologique :les formes endométrioïdes restent les plus fréquentes (86% des cas),mais les formes non endométrioïdes (carcinomes séropapillaires, à cellules claires, tumeurs mixtes mullériennes) sont sur-représentés une tumeur ovarienne synchrone est associée dans 21% des cas.

SURVEILLANCE ENDOMETRIALE DES SYNDROMES DE LYNCH/HNPCC

La surveillance gynécologique est encore trop souvent négligée ("effacée" par la surveillance colorectale [20]) :

- la patiente doit participer à sa propre surveillance
- ce qu'elle fera si elle est correctement informée
 - o les symptômes propres à chaque localisation doivent être connus,

- insister sur la fréquence des cancers de l'intervalle
- tout signe clinique impose des explorations à visée diagnostique.

Les recommandations de surveillance proposent :

- une surveillance concertée entre les différents spécialistes (généticistes, gastro-entérologues et gynécologues) [21],
- la réalisation à partir de 30 ou 35 ans d'une échographie (ou hystérosonographie) ou d'une hystéroscopie annuelle [3, 21, 22] avec réalisation de prélèvements endométriaux histologique en ambulatoire (par exemple avec la pipelle de Cornier), permettant l'étude de l'endomètre (principalement son épaisseur) et des ovaires,
- toutefois, chez les patientes asymptomatiques, jeunes non ménopausées, présentant un syndrome LYNCH/HNPCC, la validité de l'échographie se trouve remise en question par 3 études européennes qui ont relevé sa faible sensibilité, sa mauvaise spécificité, et l'existence de cancers de l'intervalle chez les patientes suivies [23-25],
- l'hystéroscopie ambulatoire semble être prometteuse par sa sensibilité mais exige une expertise particulière dans son interprétation [26] qui :
 - pose le problème de sa faisabilité à grande échelle,
 - rend nécessaire de lui associer des prélèvements cyto-histologiques,
- les prélèvements histologiques obtenus par aspiration doivent être préférés en raison de leur sensibilité supérieure à la cytologie chez les femmes ménopausées (99,6%), non ménopausées (91%), y compris pour les lésions pré malignes (sensibilité de 81%) [27],
- l'histologie permettrait de diagnostiquer les instabilités microsatellitaires dans les hyperplasies atypiques [28] avant même l'apparition du cancer dans une étude préliminaire cas témoins portant sur 20 patientes [29].

Le rapport INCa 2009 :

- stipule que « à l'heure actuelle il n'existe pas de stratégies de dépistage des cancers gynécologiques d'efficacité démontrée dans le cadre du syndrome LYNCH/HNPCC Les femmes doivent être averties que la survenue de méno-métrorragies doit conduire à une consultation spécialisée dans les meilleurs délais et à la réalisation d'une exploration diagnostique » [30]
- recommande la réalisation d'un suivi dès l'âge de 30 ans qui doit « être basé au minimum sur l'échographie endovaginale à réaliser tous les 2 ans » en préconisant de plus « que le gynécologue réalise un prélèvement endométrial de préférence par Pipelle de Cormier », une hystérectomie devant être réalisée en cas de dysplasie avérée.

A côté de la surveillance gynécologique il convient de mentionner la surveillance :

- colorectale : colonoscopie avec coloration à l'indigo carmin à partir de l'âge de 20 ans, tous les 2 ans (ou annuelle en cas de polypes avérés),
- il est préconisé dans le rapport INCa 2009 de « coupler à la première coloscopie une gastroscopie afin de rechercher une éventuelle infection par *H. Pylori* et de procéder, le cas échéant, à son éradication".

PREVENTION ET PROPHYLAXIE DES SYNDROMES DE LYNCH/HNPCC

La lutte contre l'hyperestrogénie :

- elle a fait la preuve de son efficacité en prévention primaire et secondaire des cancers endométriaux (progestatifs oraux ou stérilets au Levonorgestrel [31]) y compris en cas d'hyperplasie atypique voire de cancer [32],
- ces manipulations hormonales sont actuellement évaluées chez des patientes ayant un syndrome de LYNCH/HNPCC,
- rien ne permet de les indiquer ou les contre-indiquer dans le cadre du syndrome LYNCH/HNPCC actuellement.

La chirurgie prophylactique utéro-ovarienne :

- réalisation idéalement coelioscopique d'une hystérectomie totale intra-fasciale avec annexectomie bilatérale associée à une inspection réglée de la cavité abdomino-pelvienne et prélèvements péritonéaux :
 - o une étude rétrospective cas témoins avec un suivi de 10 ans [33] a montré malgré des biais un intérêt prophylactique ovarien et utérin à cette chirurgie (aucun cas de cancer endométrial chez les 61 femmes ayant subi l'hystérectomie et 69 cancers utérins chez les 210 femmes non opérées, et aucun cancer ovarien ou péritonéal n chez les 47 patientes ayant eu une annexectomie associée à l'hystérectomie *versus* 12 carcinomes ovariens chez les 223 contrôles)
 - o les recommandations françaises [30] sont prudentes en l'absence d'une appréciation réelle de la balance risques / bénéfiques de la chirurgie : « L'indication d'une hystérectomie/annexectomie prophylactique est une option qui doit être systématiquement évoquée et discutée avec les patientes atteintes d'un syndrome HNPCC/Lynch avéré et après accomplissement du projet parental;il est recommandé de faire procéder à une évaluation psychologique préalable (consultation de psycho-oncologie) et de valider l'indication opératoire en réunion de concertation pluridisciplinaire »

- un traitement hormonal substitutif peut être prescrit chez les patientes le désirant jusqu'à l'âge de 51 ans.

REFERENCES

- [1] Garber JE and Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 2005;23: 276-92.
- [2] Eisinger F. Le dépistage des cancers du sein chez les femmes à haut risque familial. *Bull Cancer* 2005;92: 874-84.
- [3] Olschwang S, Bonaiti C, Feingold J, Frebourg T, Grandjouan S, Lasset C, Laurent-Puig P, Lecuru F, Millat B, Sobol H, Thomas G and Eisinger F. Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer), prédisposition héréditaire aux cancers du colon, du rectum et de l'utérus. *Bull Cancer* 2004;91: 303-15.
- [4] Charles C, Gafni A and Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1997;44: 681-92.
- [5] Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL and Krush AJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966;117: 206-12.
- [6] Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, Bewtra C, Lynch JF, Butts M and Godwin AK. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol* 2009;3: 97-137.
- [7] Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Meijers-Heijboer EH, Bertario L, Varesco L, Bisgaard ML, Mohr J, Fodde R and Khan PM. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110: 1020-7.
- [8] Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P, Chadwick RB, Kaariainen H, Eskelinen M, Jarvinen H, Mecklin JP and de la Chapelle A. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338: 1481-7.
- [9] Parc YR, Halling KC, Burgart LJ, McDonnell SK, Schaid DJ, Thibodeau SN and Halling AC. Microsatellite instability and hMLH1/hMSH2 expression in young endometrial carcinoma patients: associations with family history and histopathology. *Int J Cancer* 2000;86: 60-6.
- [10] Olschwang S and Eisinger F. Prédisposition héréditaire aux cancers : côlon, rectum et utérus. In: John Libbey Eurotext; 2005.
- [11] Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD,

Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN and Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 261-8.

[12] Plaschke J, Engel C, Kruger S, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Mangold E, Moeslein G, Schulmann K, Gebert J, von Knebel Doeberitz M, Ruschoff J, Loeffler M and Schackert HK. Lower incidence of colorectal cancer and later age of disease onset in 27 families with pathogenic MSH6 germline mutations compared with families with MLH1 or MSH2 mutations: the German Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2004;22: 4486-94.

[13] Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H and Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009;10: 400-8.

[14] Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, Guimbaud R, Buecher B, Bignon YJ, Caron O, Colas C, Nogues C, Lejeune-Dumoulin S, Olivier-Faivre L, Polycarpe-Osaer F, Nguyen TD, Desseigne F, Saurin JC, Berthet P, Leroux D, Duffour J, Manouvrier S, Frebourg T, Sobol H, Lasset C and Bonaiti-Pellie C. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305: 2304-10.

[15] Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM, Daniels MS, Conrad P, Munsell MF, White KG, Luthra R and Lu KH. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer* 2006;106: 87-94.

[16] Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, Luthra R, Bodurka DC, Lu KH and Broaddus RR. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26: 5965-71.

[17] Boks DE, Trujillo AP, Voogd AC, Morreau H, Kenter GG and Vasen HF. Survival analysis of endometrial carcinoma associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002;102: 198-200.

[18] SFOG. Référentiels. In: http://asfog.free.fr/index.php?option=com_content&task=view&id=10&Itemid=26.

[19] Sparac V, Ujevic B, Ujevic M, Pagon-Belina Z and Marton U. Successful pregnancy after hysteroscopic removal of grade I endometrial carcinoma in a young woman with Lynch syndrome. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1: 442-5.

[20] Hadley DW, Jenkins JF, Steinberg SM, Liewehr D, Moller S, Martin JC, Calzone KA, Soballe PW and Kirsch IR. Perceptions of cancer risks and predictors of colon and endometrial cancer screening in women undergoing genetic testing for Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26: 948-54.

- [21] Lindor NM, Petersen GM, Hadley DW, Kinney AY, Miesfeldt S, Lu KH, Lynch P, Burke W and Press N. Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;296: 1507-17.
- [22] Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Burn J, Capella G, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Mecklin JP, Moller P, Nagengast F, Parc Y, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A and Wijnen J. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;44: 353-62.
- [23] Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter GG, Carpenter R, Vasen HF and Thomas HJ. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002;94: 1708-12.
- [24] Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP and Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 2007;120: 821-4.
- [25] Rijcken FE, Mourits MJ, Kleibeuker JH, Hollema H and van der Zee AG. Gynecologic screening in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91: 74-80.
- [26] Lecuru F, Le Frere Belda MA, Bats AS, Tulpin L, Metzger U, Olschwang S and Laurent-Puig P. Performance of office hysteroscopy and endometrial biopsy for detecting endometrial disease in women at risk of human non-polyposis colon cancer: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18: 1326-31.
- [27] Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA and Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000;89: 1765-72.
- [28] Ichikawa Y, Tsunoda H, Takano K, Oki A and Yoshikawa H. Microsatellite instability and immunohistochemical analysis of MLH1 and MSH2 in normal endometrium, endometrial hyperplasia and endometrial cancer from a hereditary nonpolyposis colorectal cancer patient. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32: 110-2.
- [29] Hewitt MJ, Wood N, Quinton ND, Charlton R, Taylor G, Sheridan E and Duffy SR. The detection of microsatellite instability in blind endometrial samples--a potential novel screening tool for endometrial cancer in women from hereditary nonpolyposis colorectal cancer families? *Int J Gynecol Cancer* 2006;16: 1393-400.
- [30] INCa. Recommandations professionnelles. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. www.e-cancer.fr 2009.
- [31] Giannopoulos T, Butler-Manuel S and Tailor A. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) as a therapy for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;95: 762-4.

[32] Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC and Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004;95: 133-8.

[33] Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, Daniels MS, White KG, Boyd-Rogers SG, Conrad PG, Yang KY, Rubin MM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM and Lu KH. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354: 261-9.

Tableau I. Les principaux syndromes de prédisposition héréditaire en oncologie gynécologique [1].

Syndromes	Tumeurs observées	Transmission	Gènes
Héréditaires de cancer du sein et de l'ovaire	Sein Ovaire/ trompes	Dominante	BRCA 1 & 2
HNPCC	Prostate	Récessive	BRCA2
	Pancréas		
	Anémie de Fanconi	Dominant	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2
	Colo-Rectal		
	Endomètre		
	Ovaire		
	voies excrétrices urinaires		
Estomac et intestin grêle			
Système hépatobiliaire			
Li et Fraumeni	Peau (Muir Torre)	Dominante	P53
	SNS (Turcot)		
	Sarcomes des tissus mous		
	Sein		
	Os		
	Leucémies		
PTEN hamartoma tumors syndromes (maladie de Cowden)	Cerveau	Dominant	PTEN
	Corticosurrénale		
	Sein		
	Thyroïde		
Peutz Jeghers	Endomètre	Dominant	STK 11
	Colon		
	Intestin grêle		
	Sein		
	Ovaire (tumeurs de la granulosa)		