



NEURO-ONCOLOGIE



GLIOMES HÉRÉDITAIRES DU NOUVEAU ?

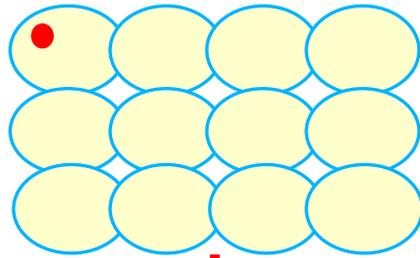
Dr Julie TINAT

Consultation d'Oncogénétique
Génétique Médicale – CHU Bordeaux

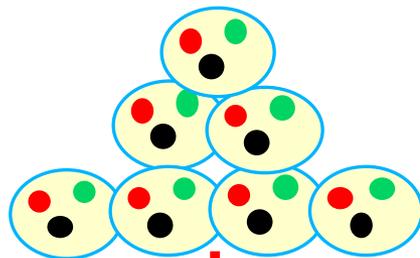
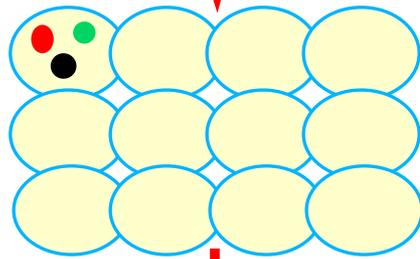
12 avril 2019

Prédispositions héréditaires au cancer

1ère altération
= **somatique**

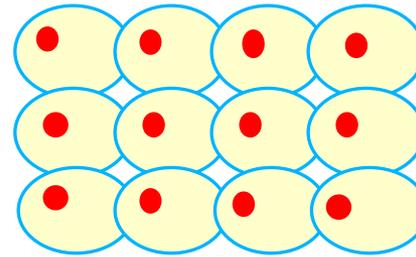


Altérations
somatiques

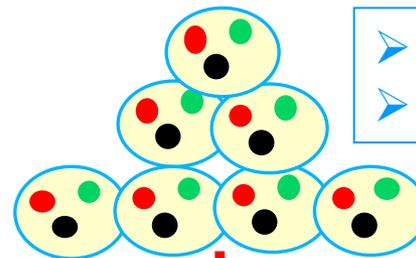
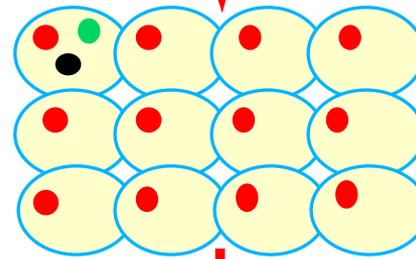


Cancer sporadique

1ère altération
= **constitutionnelle**



Altérations
somatiques



Cancer héréditaire

- Risque de cancer ↑
- Survenue + précoce

T. Frebourg

Ce qui n'est pas nouveau...

- Neurofibromatose de type 1 1/3500
 - Taches café au lait, neurofibromes...
 - Gliome des voies optiques 15%
- Neurofibromatose de type 2 1/60.000
 - Schwannomes vestibulaires +++
 - Méningiomes 50%, gliomes 5%...
- Syndrome de Turcot 1959
 - Tumeurs cérébrales et polypose/cancer colorectal
 - Médulloblastome → PAF (gène *APC*)
 - Gliomes → CMMRD (gènes *MMR*)

Johansson *et al*, 2016

Syndrome de Lynch et CMMRD

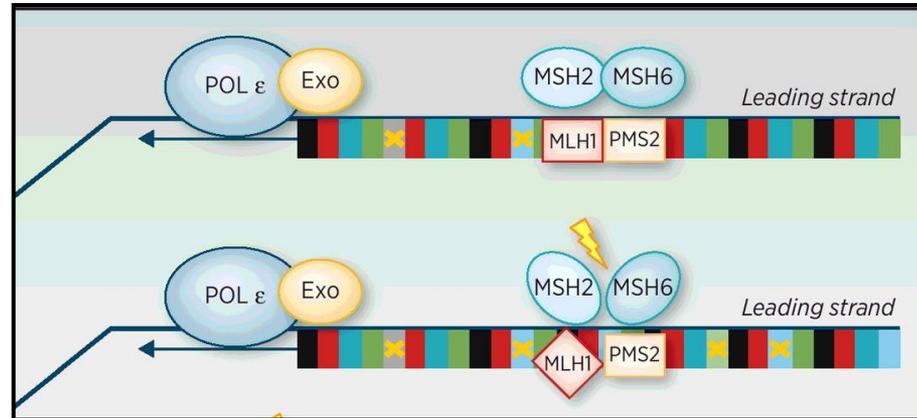
Sd de Lynch

Autosomique dominant
Mutation hétérozygote

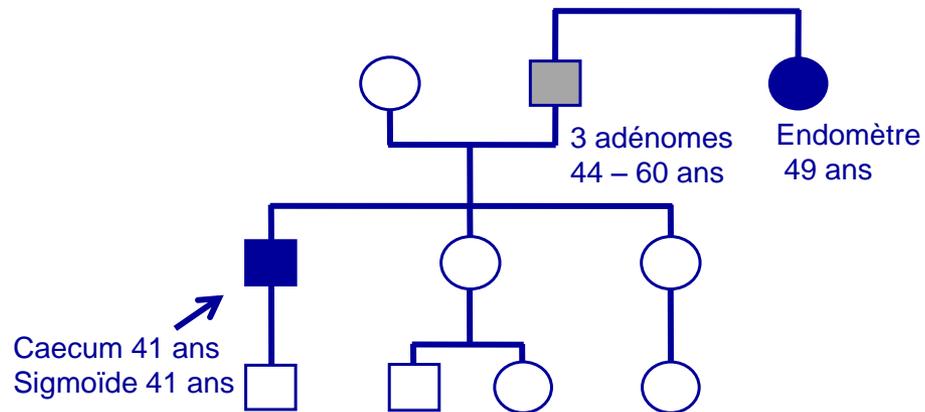
Gènes *MMR*
(*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*)
Système de réparation

Risques de cancer

- Colon
- Endomètre
- Ovaires...



Adapté de Tabori *et al*, CCR 2017

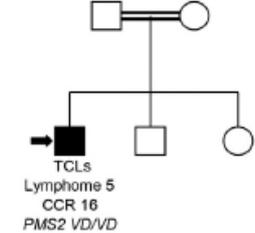
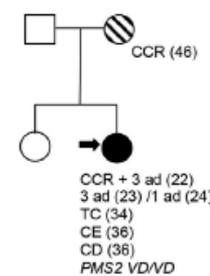
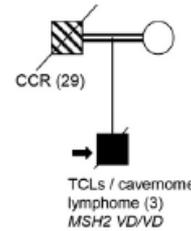
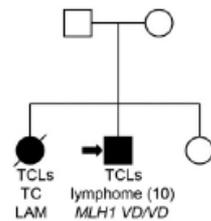


Syndrome de Lynch et CMMRD

Sd de Lynch

Autosomique dominant

Mutation hétérozygote



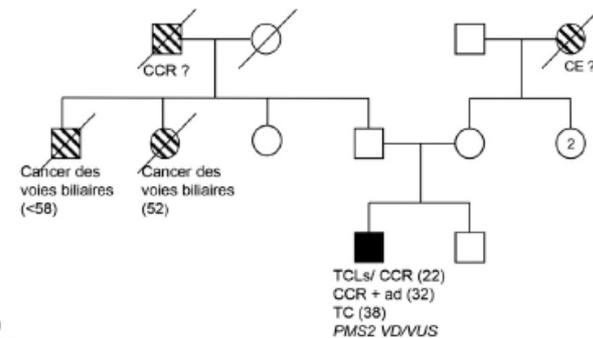
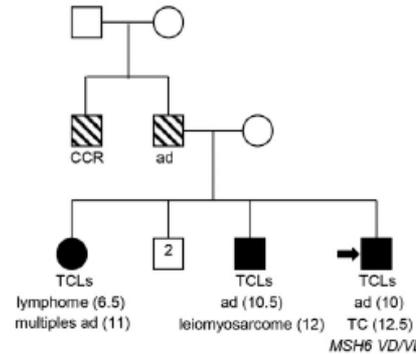
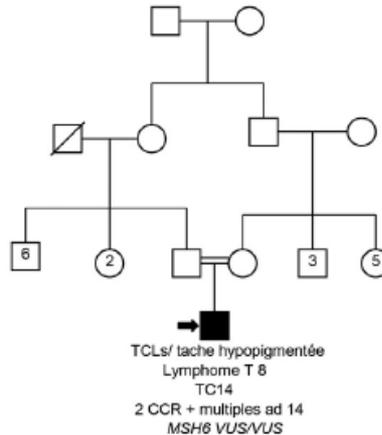
Gènes MMR

(MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2)

Système de réparation

Risques de cancer

- Colon
- Endomètre
- Ovaires...



Buecher *et al*, Bull Cancer 2019

CMMRD

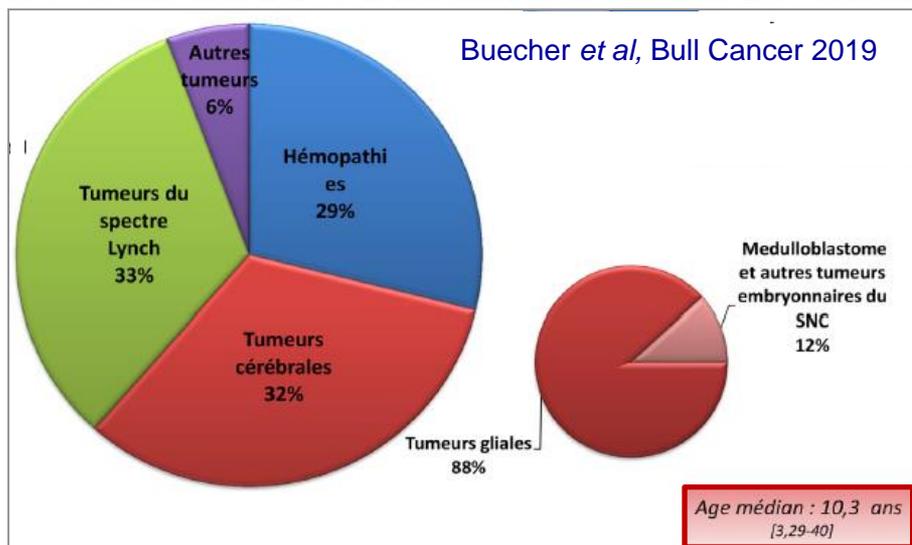
Autosomique récessif

=

Mutation des 2 copies d'un des gènes MMR

- Consanguinité
- Fratrie
- Tumeurs primitives multiples

CMMRD et tumeurs cérébrales



CMMRD et tumeurs cérébrales

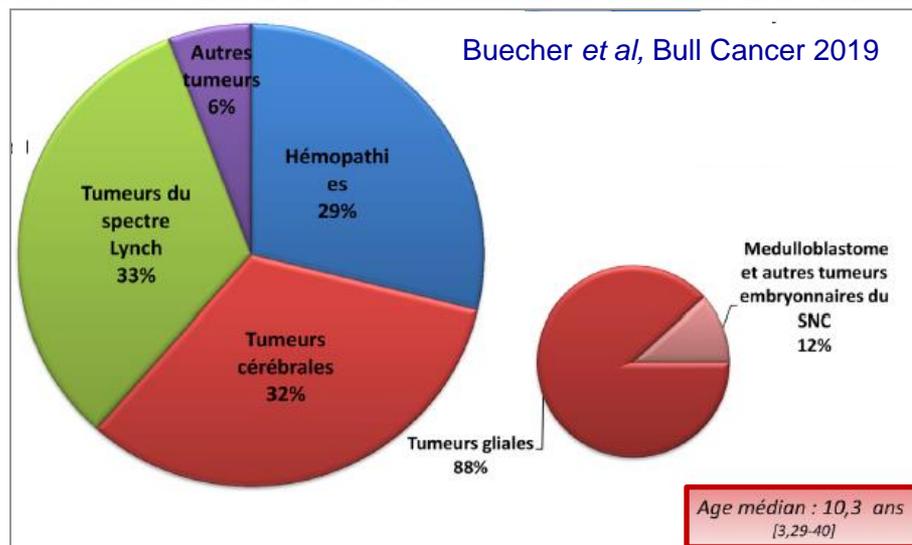


Table 2 Malignancies in 146 CMMRD patients

Wimmer *et al*, J Med Genet 2014

Malignancies	Number of tumours	Median age at diagnosis in years	Age range at diagnosis in years
Malignant brain and central nervous system tumours			
High-grade gliomas	58	9.5	2-40
sPNET	8	8	4-17
Medulloblastoma	7	7	4-12
Infiltrating cerebral angiosarcoma	1	2	
Cerebral anaplastic ganglioma	1	9	
Papillary ganglioneural tumour	1	11	
Not specified brain tumour	5	8	4-24
Total	81	9	2-40

CMMRD : score clinique



TABLEAU I
Score clinique permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome CMMRD. Adapté de Wimmer et al. J Med Genet 2014 [4]

Indications de recherche de syndrome CMMRD chez les patients atteints de cancer		Si ≥ 3 points
Cancers ou lésions précancéreuses : au moins un item requis ; si plus d'un additionner les points		
Cancer du spectre du SL ¹ < 25 ans		3 points
Adénomes coliques multiples < 25 ans (sans mutation APC/MUTYH) ou un adénome unique en dysplasie sévère < 25 ans		3 points
Gliome de haut grade (III ou IV) < 25 ans		2 points
LNH de type T ou tumeur embryonnaire du SNC < 18 ans		2 points
Tout autre cancer < 18 ans		1 point
Autres éléments : optionnels ; si plus d'un item additionner les points		
Signes cliniques de NF1 et/ou ≥ 2 taches café-au lait et/ou dépigmentées $\varnothing > 1$ cm		2 points
Diagnostic d'un SL chez un apparenté du 1 ^{er} ou 2 nd degré		2 points
Cancer du spectre du SL ¹ < 60 ans chez un apparenté du 1 ^{er} , 2 ^e ou 3 ^e degré		1 point
Un frère ou une sœur avec un cancer du spectre du SL ¹ , un gliome de haut grade, une tumeur embryonnaire du SNC ou un LNH		2 points
Un frère ou une sœur avec tout autre cancer < 18 ans		1 point
Pilomatricomes multiples chez le patient		2 points
Pilomatricome unique chez le patient		1 point
Agénésie du corps calleux ou cavernome primitif chez le patient		1 point
Parents consanguins		1 point
Déficit ou taux réduits d'IgG2/4 et/ou d'IgA		1 point

Analyse si score ≥ 3

- Autres tumeurs
- Signes dermato
 - ✓ TCL (Dg \neq NF1)
 - ✓ Dépigmentation
 - ✓ Pilomatricomes
- ATCD familiaux
 - ✓ Lynch
 - ✓ Tumeur fratrie
- Consanguinité

Buecher et al, Bull Can 2019

CMMRD : Surveillance

Recommandations de suivi pour les patients atteints de syndrome CMMRD

Buecher *et al*, CCR 2019

Vasen *et al*, J Med Genet 2013

Type d'examen	Rythme et âge de début	
	C4CMMRD consortium européen [30]	BMMRD consortium international [31]
Examen clinique	/6 mois à partir de 1 an	
NFS	/6 mois à partir de 1 an	/6 mois à partir de 1 an
Échographie abdominale	Optionnelle /6 mois à partir de 1 an	
IRM cérébrale	/6-12 mois à partir de 2 ans	/6 mois à partir de 2 ans
Coloscopie	/an à partir de 8 ans /6 mois dès que des adénomes sont identifiés	/an à partir de 6 ans /6 mois dès que des adénomes sont identifiés
Endoscopie haute	/an à partir de 10 ans	/an à partir de 8 ans
Examen du grêle par vidéocapsule	/an à partir de 10 ans	/an à partir de 8 ans
Examen gynécologique avec biopsie d'endomètre	/an à partir de 20 ans	/an à partir de 20 ans
Échographie pelvienne	/an à partir de 20 ans	/an à partir de 20 ans
Analyse d'urine (cytologie + bandelette)	/an à partir de 20 ans	/an à partir de 10 ans
IRM corps entier		À évaluer

Pour les apparentés hétérozygotes :

Sd de Lynch

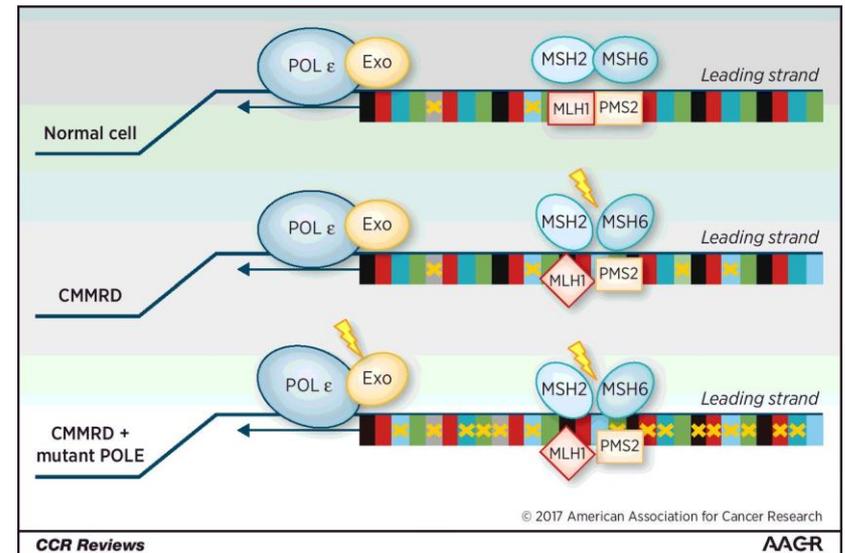
Surveillance digestive et gynécologique

Nouvelle association GBM / Colon

☑ Gènes *POLE* et *POLD1*

→ Polypose PPAP

Palles *et al*, Nat Genet 2013



Tabori *et al*, CCR 2017

Nouvelle association GBM / Colon

■ Gènes *POLE* et *POLD1*

→ Polypose PPAP

Palles *et al*, Nat Genet 2013

■ Association TC et *POLE*

■ Mutation somatique

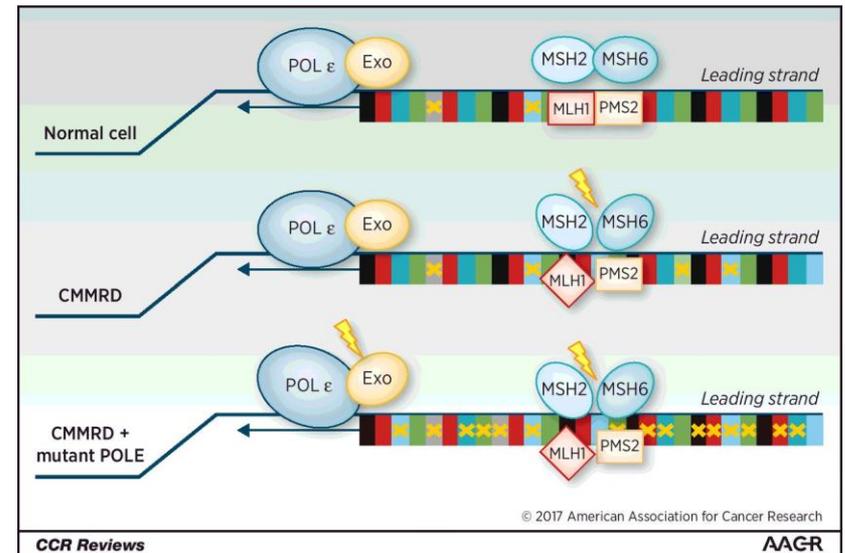
GBM à cellules géantes

Erson-Omay *et al*, Neuro Oncology 2015

■ Mutation constitutionnelle L424V

4 cas de GBM + 1 ODG

Rayner *et al*, Nat Rev Cancer 2016



Tabori *et al*, CCR 2017

Nouvelle association GBM / Colon

☒ Gènes *POLE* et *POLD1*

→ Polypose PPAP

Palles *et al*, Nat Genet 2013

☒ Association TC et *POLE*

■ Mutation somatique

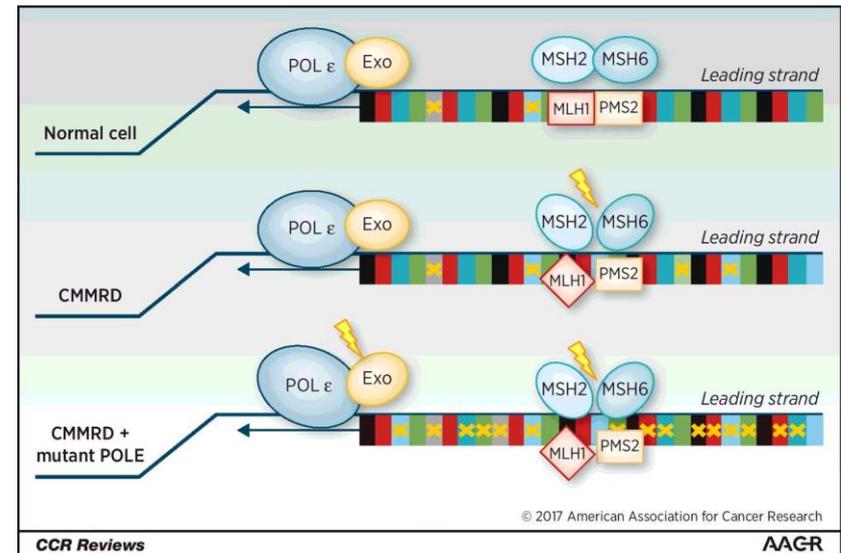
GBM à cellules géantes

Erson-Omay *et al*, Neuro Oncology 2015

■ Mutation constitutionnelle L424V

4 cas de GBM + 1 ODG

Rayner *et al*, Nat Rev Cancer 2016



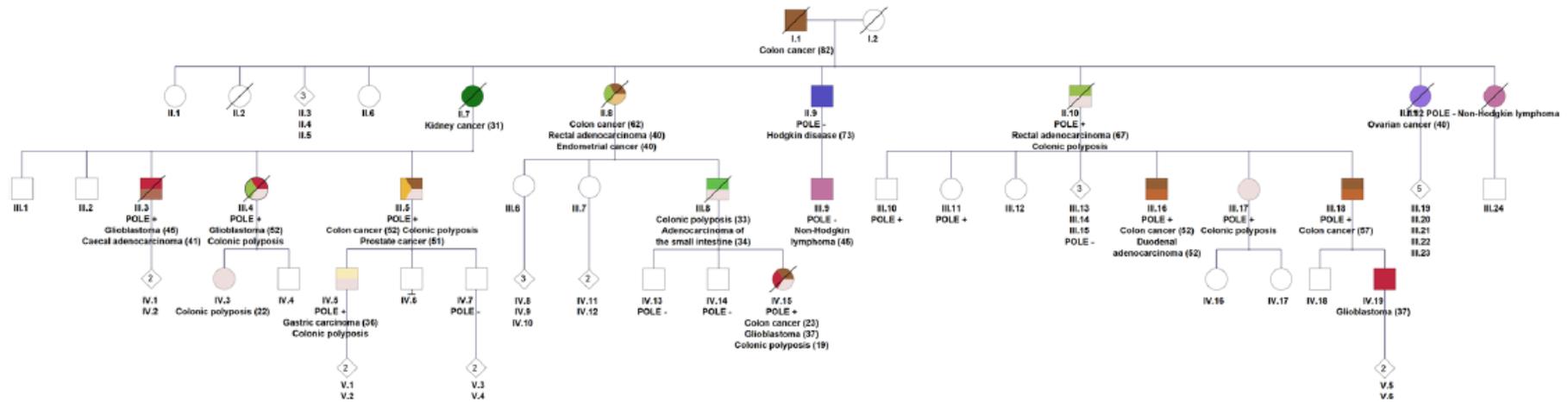
Tabori *et al*, CCR 2017

☒ Intérêt thérapeutique ?

Tumeurs hypermutées → immunothérapie

Johanns *et al*, Cancer Discov 2016

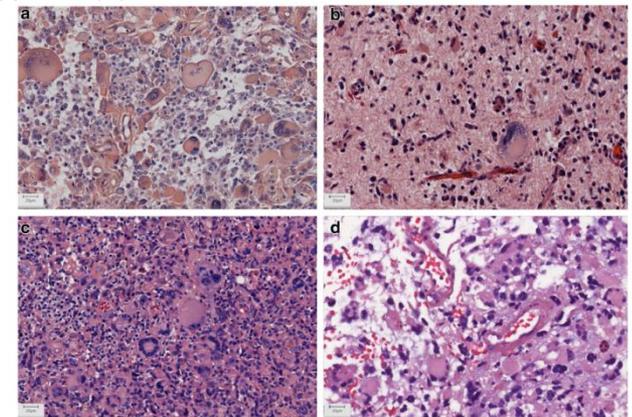
Grande famille française / gène *POLE*



Légende : - Glioblastome (4) de 30 à 52 ans - Cancer colorectal (10) - Polyposse (7)

➤ Type histologique particulier
Glioblastome à cellules géantes

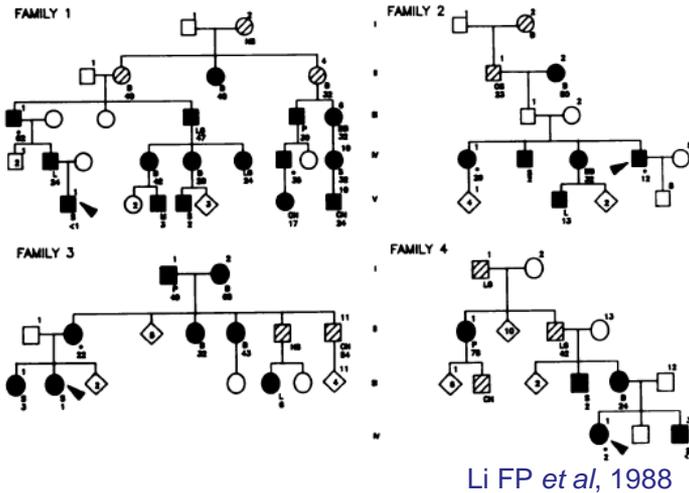
➤ Mutation *POLE* p.N363K
 - Chez les 3 cas de GBM testés
 - Mutation identique dans une autre famille
 avec 1 GBM à cellules géantes Rohlin et al, IJO 2014



Vande Perre et al, Fam Can 2018

Syndrome de Li Fraumeni

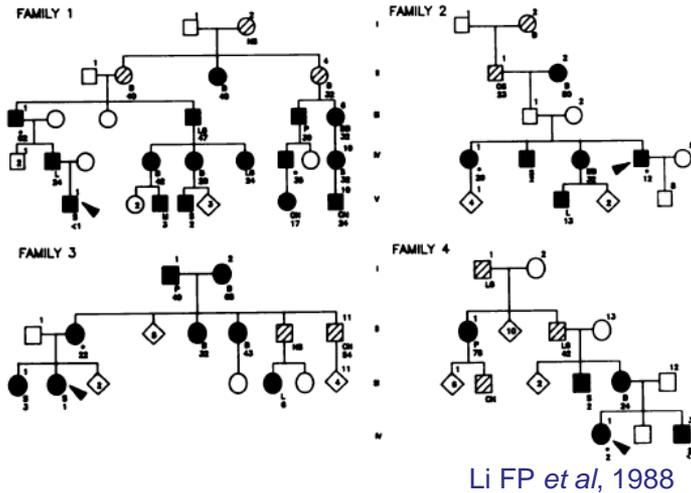
- 1^{ère} description 1969



- Mutations constitutionnelles du gène *TP53*

Syndrome de Li Fraumeni

1^{ère} description 1969



Li FP *et al*, 1988

Mutations constitutionnelles du gène *TP53*

Mutation *de novo* 14% et 8 cas de mosaïque

Renaux-Petel *et al*, 2017

Critères diagnostiques du syndrome de Li-Fraumeni (LFS)

Critères familiaux	Un cas index ayant présenté une tumeur appartenant au spectre étroit du LFS avant 46 ans (cancer du sein, sarcome des tissus mous, ostéosarcome, tumeur cérébrale , corticosurréalo) ET au moins un apparenté au 1^{er} ou au 2^{ème} degré présentant une tumeur du spectre étroit du LFS avant 56 ans (sauf cancer du sein si le cas index était lui-même atteint d'un cancer du sein)
Tumeurs Primitives Multiples	Un cas index ayant présenté des cancers primitifs multiples dont 2 au moins appartiennent au spectre étroit du LFS, le 1 ^{er} étant apparu avant 46 ans OU un cas index ayant développé une tumeur dans le champ d'irradiation d'une précédente tumeur
Tumeurs particulièrement évocatrices	Un cas index ayant présenté : un corticosurréalo (ACC), ou un carcinome des plexus choroïdes (CPC), ou un rhabdomyosarcome embryonnaire anaplasique (anRMS), ou un médulloblastome (MB), quels que soit l'âge ou l'histoire familiale
Cancers du sein précoces	Un cas index ayant présenté un cancer du sein avant 36 ans <i>Adaptation Bougeard et al, JCO 2015</i>

Li Fraumeni et tumeurs cérébrales



Tumor	No. of Tumors	No. of Patients	% of Affected Mutation Carriers	Mean/Median Age at Tumor Onset, Years (range)*
In Children (n = 132; 70†, 62‡)				
Osteosarcoma	40 (20†; 20‡)	39 (19†; 20‡)	30	14/14 (8-18†; 5-18‡)
Adrenocortical carcinoma	37 (25†; 12‡)	36 (24†; 12‡)	27	2/1 (0.5-11†; 0.7-17‡)
CNS tumor	34 (19†; 15‡)	34 (19†; 15‡)	26	8/9 (0.3-18†; 1-18‡)
Soft tissue sarcoma	33 (13†; 21‡)	31 (12†; 19‡)	23	5/2 (0.5-17†; 0.5-16‡)
Leukemia	13 (7†; 6‡)	12 (6†; 6‡)	9	11/12 (6-17†; 2-16‡)
Lymphoma	4 (2†; 2‡)	4 (2†; 2‡)	3	9/10 (11-13†; 2-9‡)
Nephroblastoma	3 (0†; 3‡)	3 (0†; 3‡)	2	3/2 (1-6‡)
Testis choriocarcinoma	1 (1‡)	1 (1‡)	2‡	17/17 (17‡)
Neuroblastoma	1 (1†; 0‡)	1 (1†; 0‡)	0.8	0.5/0.5 (0.5†)
Lung cancer	1 (1†; 0‡)	1 (1†; 0‡)	0.8	14/14 (14†)
Stomach carcinoma	1 (0†; 1‡)	1 (0†; 1‡)	0.8	17/17 (17‡)
In Adults (n = 219; 160†, 59‡)				
Breast carcinoma	172 (172†; 0‡)	127 (127†)	79†	35/33 (20-69†)
Soft tissue sarcoma	70 (41†; 29‡)	59 (34†; 25‡)	27	41/42 (21-67†; 22-70‡)
Lung cancer	17 (7†; 10‡)	17 (7†; 10‡)	8	44/45 (22-58†; 37-54‡)
Prostate cancer	4 (4‡)	4 (4‡)	7‡	63/62 (57-71‡)
Osteosarcoma	13 (4†; 9‡)	13 (4†; 9‡)	6	31/28 (33-55†; 19-54‡)
Colorectal cancer	12 (5†; 7‡)	11 (5†; 6‡)	5	40/40 (21-74†; 27-52‡)
Renal cancer	11 (4†; 7‡)	9 (3†; 6‡)	4	51/49 (34-68†; 41-70‡)
CNS tumor	9 (6†; 3‡)	8 (6†; 2‡)	4	39/33 (20-67†; 30-33‡)

Bougeard *et al*, JCO 2015

Syndrome de Li Fraumeni



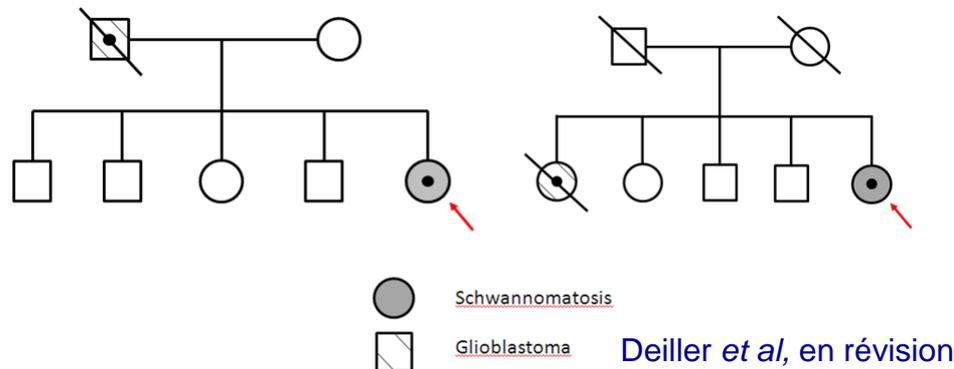
Quand l'évoquer ?

- Tumeur cérébrale précoce
 - Tumeurs primitives multiples : sarcome, sein, corticosurrénaome
 - Agrégation familiale de tumeurs du spectre : parents, fratrie, enfants... (autosomique dominant)
- Peu pertinent : agrégation familiale TC tardives
- Mutation somatique *IDH1* R132C et non R132H ? Watanabe et al, 2009

Nouvelle piste bordelaise ?

■ Schwannomatose et glioblastome

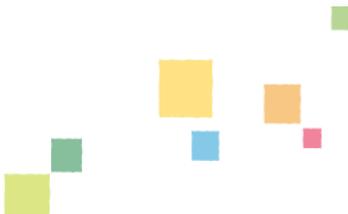
- Gène *LZTR1*
- Suppresseur de tumeurs
- Altération somatique GBM Frattini *et al*, Nat Genet 2013



■ 3ème famille analyse en cours : 2 GBM + 1 schwannome vestibulaire au 1^{er} degré

➤ N'hésitez pas à nous adresser ces familles !

A venir...



■ Nouveaux gènes ?

- Intérêt d'analyse en exome ou génome
- Stockage d'ADN (consentement)

■ Oligogénisme ?

→ Groupe de travail ANOCEF

Indications de consultation d'oncogénétique

Cohorte prospective

Stratégies d'analyses somatiques et constitutionnelles

Merci de votre attention



- Consultation d'Oncogénétique
Génétique Médicale
Hôpital Pellegrin
CHU de Bordeaux
05 56 79 59 52