

CANCERS HEREDITAIRES EN UROLOGIE DE L'ADULTE

O. CUSSENOT

Cancers Héritaires en Urologie de l'Adulte

O. CUSSENOT

A. CANCERS DU REIN FAMILIAUX

Les formes familiales de cancer du rein peuvent être divisées en différentes entités selon leur nature histologique (adénocarcinome à cellules claires, carcinome tubulo-papillaire) et leur association ou non à d'autres cancers.

On reconnaît ainsi, d'une part les cancers du rein dans des syndromes tumoraux familiaux (la maladie de von Hippel Lindau en est la forme la plus fréquente) et d'autre part les cancers du rein familiaux à cellules claires ou tubulo-papillaires.

I. LA MALADIE DE VON HIPPEL LINDAU

1. CRITÈRES DE RECONNAISSANCE DE LA MALADIE

- au moins 2 hémangioblastomes quelle que soit leur localisation
- ou un hémangioblastome et une autre lésion majeure
- ou encore un antécédent familial et au moins une localisation de la maladie
 - un angiome rétinien ou un hémangioblastome du SNC à début précoce
 - un adénocarcinome rénal à cellules claires, familial ou multiple (notamment bilatéral) ou à début précoce (avant 40 ans)
 - un phéochromocytome bilatéral ou familial
 - une tumeur du sac endolymphatique
 - une tumeur kystique ou endocrine du pancréas.

2. CONFIRMATION PAR UN DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

Un typage génétique du ou des sujets atteints puis

des membres de la famille permet la mise en évidence de mutations du gène VHL et l'identification des sujets prédisposés à cette maladie (stephane.richard@kb.u-psud.fr)

Selon le type de mutation du gène VHL, 2 types sont définis car exposé (type2) ou non (type1) au risque de phéochromocytome.

3. DÉPISTAGE DES SUJETS À RISQUE

Des explorations complémentaires sont nécessaires chez tout sujet atteint, porteur de mutation du gène VHL :

- IRM cérébrale et médullaire dès l'âge de 15 ans (hémangioblastome du système nerveux central, tumeur du sac endolymphatique)
- Fond d'œil dès l'âge de 5 ans (hémangioblastome rétinien)
- TDM ou IRM ou échographie abdominale (phéochromocytomes (type 2), cancers du rein, tumeurs pancréatiques) dès l'âge de 5ans si type 2, dès l'âge de 15 ans si type 1.

II. LES CANCERS DU REIN FAMILIAUX A CELLULES CLAIRES

1. CRITÈRES DE RECONNAISSANCE DE LA MALADIE

Au moins 2 cas chez des apparentés du 1^{er} degré avec un âge de survenue précoce avant 40 ans ou des cancers bilatéraux ou multifocaux.

2. DÉPISTAGE DES SUJETS À RISQUE

Les signes de la maladie de VHL doivent être systématiquement recherchés chez les sujets atteints. Si aucun signe de maladie de VHL n'est retrouvé, le dépistage de cancer chez les apparentés peut être débuté 10 ans avant l'âge correspondant à l'âge de diagnostic du cas le plus précoce dans la famille.

3. CONFIRMATION PAR UN DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

Des anomalies cytogénétiques constitutionnelles à type de translocation ont été retrouvées chez les sujets atteints dans certaines de ces familles. La recherche de mutations du gène VHL et un caryotype peuvent être proposés après avis spécialisé (contact : Groupe d'étude Francophone de la maladie de von Hippel Lindau ; stephane.richard@kb.u-psud.fr).

III. LES CANCERS DU REIN FAMILIAUX TUBULO-PAPILLAIRES

1. CRITÈRES DE RECONNAISSANCE DE LA MALADIE

Cancers habituellement multifocaux et souvent bilatéraux, leur caractère héréditaire peut être suspecté sur les arguments suivants :

- au moins 2 cas chez des apparentés du 1^{er} degré avec
- un âge de survenue précoce avant 40 ans

2. DÉPISTAGE DES SUJETS À RISQUE

La recherche de lésions bilatérales doit être systématique chez les sujets atteints. Le dépistage de cancer chez les apparentés peut être débuté 10 ans avant l'âge correspondant à l'âge de diagnostic du cas le plus précoce dans la famille.

3. CONFIRMATION PAR UN DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

La recherche de mutations du gène MET peut être proposée après avis spécialisé (contact: stephane.richard@kb.u-psud.fr).

IV. LES CANCERS DU REIN DANS LES SYNDROMES TUMORAUX FAMILIAUX HORS VHL

Des cancers du rein et d'autres tumeurs rénales peuvent faire partie du tableau clinique de la sclérose tubéreuse de Bourneville (surtout angiomyolipomes et hamartomes multiples, retard mental, parfois adénocarcinomes du rein), du syndrome de Birt-Hogg-Dube (surtout oncocytomes et tumeurs bénignes cutanées, pneumothorax spontanés, parfois adénocarcinomes du rein), de la léiomyomatose cutanée familiale (carcinomes tubulo-papillaires du rein, léiomyomes cutanés et viscéraux, léiomyosarcomes,).

Ces syndromes, une fois reconnus, nécessitent une prise en charge spécialisée. Un diagnostic génétique est possible pour la sclérose tubéreuse de Bourneville (mutations des gènes TSC1 et 2) et la léiomyomatose cutanée familiale (mutation du gène FH : fumarate hydratase).

V. PARTICULARITES THERAPEUTIQUES DES TUMEURS RENALES FAMILIALES

L'attitude la plus proposée est la chirurgie conservatrice pour les tumeurs entre 2 et 5cm (néphrectomie partielle ou tumorectomies multiples) avec surveillance étroite du parenchyme rénal restant, en dehors des cas où le caractère diffus et bilatéral des lésions imposent une néphrectomie bilatérale de nécessité. Pour les lésions de moins de 2cm, une surveillance semestrielle est proposée (échographie ou TDM), la coagulation percutanée par micro-ondes pourrait faire revoir cette attitude.

B. TUMEURS UROTHELIALES FAMILIALES DE LA VOIE EXCRETRICE SUPERIEURE

Chez les patients atteints d'une tumeur urothéliale de la voie excrétrice supérieure, l'enquête familiale doit rechercher systématiquement un syndrome **HNPCC : Human Non Polyposis Carcinoma**.

I. CRITERES DE RECONNAISSANCE DES FORMES HEREDITAIRES

- soit 3 cas de Cancers Colo-Rectaux (CCR) chez des apparentés au 1er degré, dont au moins 1 est atteint avant 50 ans.
- soit des tumeurs primitives multiples chez le même individu et dont deux appartiennent au spectre du syndrome HNPCC.
- soit un individu atteint de CCR et apparenté au 1er degré à un membre de sa famille atteint d'un autre cancer du spectre des HPCC.

II. CONFIRMATION PAR UN DIAGNOSTIC GENETIQUE

Un typage génétique du ou des sujets atteints puis des membres de la famille permet par la mise en évidence de mutations délétères d'identifier les sujets prédisposés au développement des cancers de ce syndrome. La recherche de mutations germinales des gènes MLH1 et MSH2 est disponible en routine dans de nombreux centres d'oncogénétique. Elle est proposée au sujet atteint. Elle peut être orientée par l'étude immunohistochimique de l'expression de ces 2 gènes ou par la recherche d'une instabilité microsatellite dans la tumeur. Les gènes MSH2 et MSH1 ne sont responsables de ce syndrome que dans 80% des cas. Lorsque cette étude est négative, la recherche de mutations sur d'autres gènes peut être entreprise mais pas en routine.

III. DEPISTAGE DES SUJETS A RISQUE

Le dépistage des différentes tumeurs dans la famille nécessite une prise en charge multidisciplinaire : coloscopie (cancer du colon) tous les 3 ans à partir de 20 ans, examen gynécologique et échographie sus-pubienne et endovaginale (cancer de l'endomètre et de l'ovaire) tous les 2 ans à partir de 25 ans.

Le dépistage est réalisé uniquement chez les sujets ayant hérité de la mutation prédisposante. Dans les cas où aucune mutation n'a été identifiée, l'analyse de l'arbre généalogique détermine les apparentés susceptibles d'avoir hérité d'une mutation prédisposante afin de leur appliquer le protocole de dépistage.

L'urologue a en charge le dépistage des tumeurs urothéliales, et bien qu'elles soient plus rares, du testicule et de la prostate. Pour les tumeurs urothéliales, la cytologie urinaire, le contrôle endoscopique de la vessie et l'urographie intraveineuse (ou TDM) doivent être systématiques tous les 2 ans au cours de la surveillance. Ces patients peuvent particulièrement bénéficier pour leur suivi de la recherche d'instabilité microsatellite dans les urines, examen encore en évaluation mais qui apparaît plus sensible que la cytologie urinaire et que l'UIV. Cet examen est réalisé dans certains centres qui ont développé cette technique en routine pour le suivi des carcinomes urothéliaux. Contacts (Didier.Jacqmin@chru-strasbourg.fr et o.cussenot@tnn.ap-hop-paris.fr).

IV. PARTICULARITES THERAPEU- TIQUES DES TUMEURS UROTHE- LIALES DU SYNDROME HNPCC

La multifocalité et la bilatéralité des lésions tumorales urothéliales au cours des HNPCC imposent une prise en charge précoce des lésions et un traitement conservateur pour les lésions superficielles. Le pronostic de ces formes n'est pas plus défavorable, à stade et grade égal, que celui des formes sporadiques. Il pourrait même être meilleur comme cela a été montré pour les lésions coliques des HNPCC, mais les données manquent encore pour le pronostic spécifique des carcinomes urothéliaux survenant dans le cadre des HNPCC.

C. CANCERS FAMILIAUX DE LA PROSTATE

Les formes familiales de cancer de la prostate peuvent être divisées en différentes entités selon leur association ou non avec d'autres types de cancers. On reconnaît ainsi les **cancers familiaux de la prostate** et les **cancers de la prostate dans des syndromes tumoraux familiaux**.

I. CANCERS FAMILIAUX DE LA PROSTATE

1. CRITÈRES DE RECONNAISSANCE DES FORMES HÉRÉDITAIRES

Les formes familiales de cancer de la prostate sont habituellement définies par l'existence d'au moins 2 cas chez des apparentés du premier degré. Cette notion familiale est retrouvée pour environ 20% des patients ayant un cancer de la prostate. Au sein de ces familles, la reconnaissance d'une forme héréditaire compatible avec la transmission d'un gène majeur de prédisposition nécessite des critères plus stricts (critères du John Hopkins Hospital).

- au moins 3 apparentés du 1^{er} degré atteints
- ou 3 cancers de la prostate sur 3 générations dans la même branche familiale (paternelle ou maternelle)
- ou 2 cancers de la prostate déclarés avant l'âge de 55 ans

Cette situation nécessite des structures familiales particulières et n'est retrouvée que pour 5% des patients atteints d'un cancer de la prostate.

Ces critères prennent principalement en compte les formes héréditaires à transmission autosomique dominante. Ils sont cependant trop restrictifs. Il est donc nécessaire d'y associer certaines situations inhérentes à une transmission liée au chromosome X, comme la recherche de cancer de la prostate chez les apparentés du second degré (oncles maternels et neveux issus des soeurs).

Ces critères étendus peuvent se résumer ainsi :

3 cancers de la prostate chez des apparentés du 1^{er} ou du 2^{ème} degré

ou 2 cancers de la prostate diagnostiqués avant l'âge 55 ans, chez des apparentés du 1^{er} ou du 2^{ème} degré.

2. CONFIRMATION PAR UN DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE

S'il existe des données généalogiques suffisantes pour établir des critères de transmission héréditaire, des analyses génétiques peuvent permettre de rechercher une liaison ou des mutations, respectivement pour des locus ou gènes de prédisposition identifiés (HPC1-RNASEL, PCaP, HPCX, HPC20, PG1-MSR1, HPC2-ELAC2). Ce diagnostic génétique, en évaluation clinique, peut se faire dans le cadre de l'étude nationale (PROGENE) et du consortium international sur les cancers héréditaires de la prostate «ICPCG» (contacts o.cussenot@tnn.ap-hop-paris.fr)

3. DÉPISTAGE DES SUJETS À RISQUE

Pour un homme ayant des critères de cancers familiaux de la prostate ou de cancers de la prostate dans des syndromes tumoraux familiaux, un dépistage précoce (toucher rectal et PSA tous les ans) dès l'âge de 40 ans peut être proposé.

Dans les formes familiales (au moins 2 cas chez des apparentés du 1^{er} degré) ne répondant pas aux critères de prédisposition héréditaire au cancer de la prostate, un dépistage peut être proposé 10 ans avant l'âge correspondant à l'âge de diagnostic du cas le plus précoce dans la famille.

4. PARTICULARITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LES FORMES FAMILIALES

Aucune spécificité anatomo-clinique ou évolutive ne différencie les cancers de la prostate héréditaires des cancers sporadiques en dehors d'un âge de survenue plus précoce. Si bien, qu'à ce jour, aucune attitude thérapeutique particulière n'est justifiée pour la prise en charge des cancers de la prostate dans leur forme familiale.

II. CANCERS DE LA PROSTATE DANS DES SYNDROMES TUMORAUX FAMILIAUX

L'association de plusieurs cancers dans une famille ou de plusieurs cancers chez le proposant doit faire évoquer la possibilité d'une prédisposition héréditaire et faire proposer une consultation d'oncogénétique.

1. CANCERS DU SEIN FAMILIAUX ET CANCERS DE LA PROSTATE

Les gènes BRCA1 et BRCA2, prédisposant aux cancers du sein et de l'ovaire héréditaires, augmentent le risque de cancer de la prostate.

Les indications de consultation génétique dans le cadre des cancers du sein (CaS) et de l'ovaire (CaO) sont :

- Au moins 3 cas de CaS ou de CaO chez des sujets de la même branche parentale et dont 2 sont des apparentés du 1^{er} degré.
- Au moins 2 cas de CaS ou CaO chez des apparentés du 1^{er} degré, dont au moins 1 diagnostiqué avant 40 ans.
- Association de cancers du sein, de sarcomes ou de tumeurs cérébrales diagnostiqués avant l'âge de 46 ans chez le même sujet ou chez 2 apparentés du 1^{er} degré.

La recherche d'antécédents de cancers du sein ou de l'ovaire dans la famille des sujets atteints de cancers de la prostate doit être systématique et justifie une consultation d'oncogénétique pour :

- les familles avec **plus de 2 CaS ou CaO et plus de 2CaP chez les apparentés du 1^{er} degré**
- ou avec **au moins un cancer du sein chez l'homme et au moins 1 cancer de la prostate avant l'âge de 55 ans. Dans ce dernier cas, la recherche de mutations du gène BRCA2 est à effectuer en priorité.**

2. TUMEURS CÉRÉBRALES ET CANCERS DE LA PROSTATE

L'association de cancer de la prostate et de tumeurs cérébrales a été confirmée par la localisation d'un gène prédisposant à ces 2 tumeurs (CAPB:1p36).

3. CANCERS DIGESTIFS ET CANCERS DE LA PROSTATE

L'association de cancers de la prostate à début précoce (< 55 ans) et familiaux avec des cancers digestifs (estomac, colon, rectum) est reconnue.

D. LES CANCERS (tumeurs germinales) DU TESTICULE FAMILIAUX

I. CRITERES DE RECONNAISSANCE DE LA MALADIE

DEUX CANCERS DU TESTICULE CHEZ DES APPARENTÉS DU 1^{ER} OU DU 2^{ÈME} DEGRÉ

II. DEPISTAGE DES SUJETS A RISQUE

Chez les sujets atteints, la recherche clinique et échographique d'une tumeur sur le testicule controlatéral est systématique. En raison d'une transmission soit autosomique soit liée au chromosome X, le dépistage du cancer du testicule chez les apparentés doit porté chez les apparenté du 1^{er} et du second degré (oncles maternels et neveux issus des soeurs).

La prédisposition héréditaire du cancer du testicule (dans sa forme liée à l'X) prédispose également à la cryptorchidie. Une attention particulière sur ce point doit être porté chez les nouveau-nés susceptibles d'avoir hérité de la prédisposition dans la famille.

III. CONFIRMATION PAR UN DIAGNOSTIC GENETIQUE

S'il existe des données généalogiques suffisantes pour établir des critères de transmission héréditaire, des analyses génétiques peuvent permettre de rechercher une association pour des locus de prédisposition identifiés (TGCT1 :Xq27). Ce diagnostic génétique, en évaluation clinique, ne peut se faire

que dans le cadre de l'étude nationale et du consortium international sur les cancers héréditaires du testicule (contact :stephane.richard@kb.u-psud.fr).

IV. PARTICULARITES THERAPEU- TIQUES DANS LES FORMES FAMILIALES

Aucune spécificité anatomo-clinique ou évolutive ne différencie les cancers du testicule héréditaires des cancers sporadiques. A ce jour, aucune attitude thérapeutique particulière n'est justifiée pour leur prise en charge.