CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
GRENOBLE ALPES

Le conseil oncogénétique des tumeurs du rein Implications pratiques réelles

Pr. D LEROUX
Département de Génétique

D.LEROUX
www.urofocus.fr

UROFOCUS
14 octobre 2017

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
GRENOBLE ALPES

Le conseil oncogénétique des tumeurs du rein Implications pratiques **réelles**

Pr. D LEROUX
Département de Génétique

D.LEROUX
www.urofocus.fr

UROFOCUS
14 octobre 2017

Introduction

- ✓ Cancers du rein = 3% des cancers de l'adulte

  11000 nouveaux cas / an

  3800 décès

  Risque cumulé à 75 ans # 1-2%

- ✓ 5-8 % seraient héréditaires

- ✓ Chiffres sous-estimés

  20% des patients rempliraient les critères de dépistage génétique

  Truong et al, 2017

D. LEROUX
www.urofocus.fr

Cancers du rein héréditaires - enjeux réels

Enjeux pour le patient

Stratégies chirurgicales adaptées, préservant le tissu rénal sain

- tumeurs bilatérales, multiples
- tumeurs métachrones
- pronostic

Dépistage précoce des manifestations rénales et extra-rénales

- surveillance spécifique adaptée à l'âge

… Thérapeutiques ciblées

Enjeux pour sa famille

Dépistage présymtomatique voire préimplatatoire (VHL, …)

Surveillance spécifique des apparentés à risque

D. LEROUX
www.uvofocus.fr

Cancers du rein héréditaires - spécificités

Grande hétérogénéité génétique

plus de 10 gènes de susceptibilité connus

diversité de présentations cliniques et histologiques

Manifestations extra rénales évocatrices

diagnostic à l'interrogatoire

Cancer du rein

parfois révélateur

complication ± tardive (leiomyomatose cutanée et utérine)

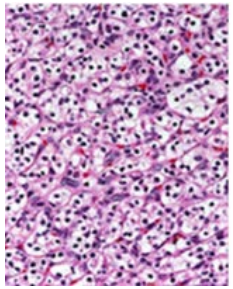
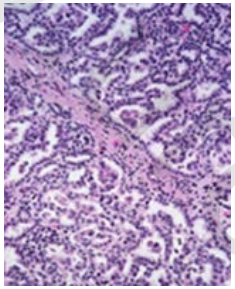
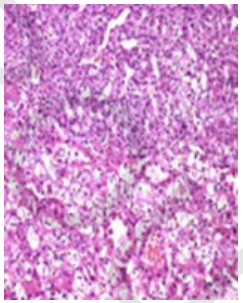
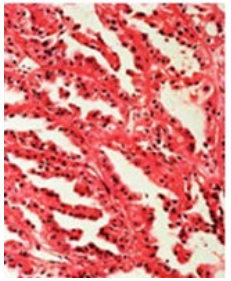
Rareté de certains syndromes

Cancers du rein papillaires héréditaires liés à mutation *MET*

incidence = 1/1.500 000 naissances

D.LEROUX
www.urofocus.fr

Cancers du rein héréditaires – gènes majeurs

Maladie de VHL	Cancers papillaires héréditaires	BIRT HOGG DUBE	Leiomyomatose
Gène ***VHL***	***MET***	***FLCN***	***FH***
3p25	7q31.2	17p11.2	1q42.3
			
Carcinomes à cellules claires	Papillaires type 1	C. chromophobes Tumeurs hybrides Oncocytome	Papillaires type 2 HLRCC ass. RCC
1/36 000	1/1. 500 000	1/200 000	?

Transmission autosomique dominante

DLEFKY www.sofcpath.fr

Message utile !

Adresser en consultation d'oncogénétique

Tout patient avec tumeur du rein (bénigne ou maligne)

- précoce ≤ 45 ans
- ou atteinte bilatérale ou multifocale
- ou antécédents familiaux (1er ou 2nd degré) de tumeur du rein

Tout patient avec tumeur autre que tumeur à cellules claires (chromophobes, oncocytomes, tumeurs hybrides), quel que soit l'âge

Toute personne ayant un apparenté porteur d'une susceptibilité génétique connue au cancer du rein

D.LEROUX
www.urofocus.fr

Message canadien (idem)

CANADA

Reaume *et al,*
Can Urol Assoc J, 2013

Table 2: Criteria for referring patients with renal tumours for genetic assessment

1. Patients with any renal tumour (benign or malignant) AND any one of the following:
   a. **Bilaterality** or **multifocality**
   b. **Early age of onset** (≤45 years of age)
   c. **1st or 2nd degree relative** with any renal tumour
   d. A history of **pneumothorax***
   e. One of the following **dermatologic findings:**
      i. Skin leiomyomas*
      ii. Skin fibrofolliculomas/trichodisomas*
   f. One of the following **associated tumours:**
      i. Pheochromocytoma/paraganglioma*
      ii. Hemangioblastoma of the retina, brainstem, cerebellum or spinal cord*
      iii. Early onset of multiple uterine fibroids (<30 years of age)*
   g. Lymphangiomyomatosis*
   h. Childhood seizure disorder*
      (*or 1st degree relative with same)

2. Patients with **non-clear cell** carcinoma with unusual associated features (e.g., chromophobe, oncocytic or hybrid tumours)

3. Patients, with or without RCC, who report a family member (any) with a known **clinical or genetic diagnosis** of any one of the following:
   a. Von Hippel-Lindau syndrome
   b. Birt-Hogg-Dubé syndrome
   c. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer
   d. Hereditary papillary renal cell cancer
   e. Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma
   f. Tuberous sclerosis

Dr Thiéroux www.urofocus.fr

Développements récents / en cours

D.LEROUX
www.urofocus.fr

I - Classification OMS 2016 (1)

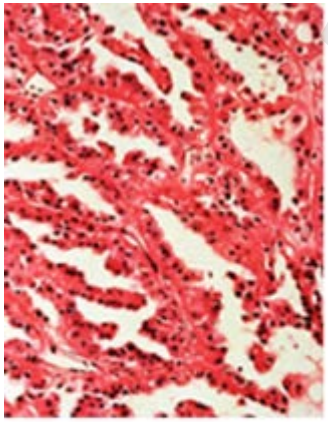
Renal cell tumours	
Clear cell renal cell carcinoma	8310/3
Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential	8316/1*
Papillary renal cell carcinoma	8260/3
Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma–associated renal cell carcinoma	8311/3*
Chromophobe renal cell carcinoma	8317/3
Collecting duct carcinoma	8319/3
Renal medullary carcinoma	8510/3*
MiT family translocation renal cell carcinomas	8311/3*
Succinate dehydrogenase–deficient renal carcinoma	8311/3
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	8480/3*
Tubulocystic renal cell carcinoma	8316/3*
Acquired cystic disease–associated renal cell carcinoma	8316/3
Clear cell papillary renal cell carcinoma	8323/1
Renal cell carcinoma, unclassified	8312/3
Papillary adenoma	8260/0
Oncocytoma	8290/0
Metanephric tumours	
Metanephric adenoma	8325/0
Metanephric adenofibroma	9013/0
Metanephric stromal tumour	8935/1
Nephroblastic and cystic tumours occurring mainly in children	
Nephrogenic rests	
Nephroblastoma	8960/3
Cystic partially differentiated nephroblastoma	8959/1
Paediatric cystic nephroma	8959/0
Mesenchymal tumours	
Mesenchymal tumours occurring mainly in children	
Clear cell sarcoma	8964/3
Rhabdoid tumour	8963/3
Congenital mesoblastic nephroma	8960/1
Ossifying renal tumour of infancy	8967/0
Mesenchymal tumours occurring mainly in adults	
Leiomyosarcoma	8890/3
Angiosarcoma	9120/3
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Osteosarcoma	9180/3
Synovial sarcoma	9040/3
Ewing sarcoma	9364/3
Angiomyolipoma	8860/0
Epithelioid angiomyolipoma	8860/1*
Leiomyoma	8890/0
Haemangioma	9120/0
Lymphangioma	9170/0
Haemangioblastoma	9161/1
Juxtaglomerular cell tumour	8361/0
Renomedullary interstitial cell tumour	8966/0
Schwannoma	9560/0
Solitary fibrous tumour	8815/1
Mixed epithelial and stromal tumour family	
Cystic nephroma	8959/0
Mixed epithelial and stromal tumour	8959/0
Neuroendocrine tumours	
Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Phaeochromocytoma	8700/0
Miscellaneous tumours	
Renal haematopoietic neoplasms	
Germ cell tumours	
Metastatic tumours	

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (917A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification (756A), taking into account changes in our understanding of these lesions.
*New code approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.

D. Fouqueray
Urologue

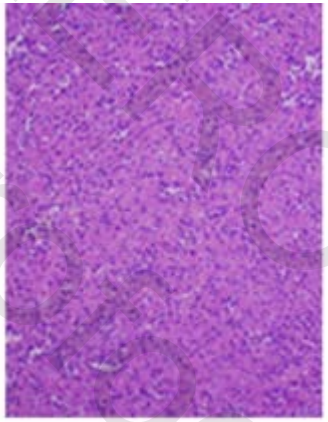
I - Classification OMS 2016 (2)

Introduction d'entités génétiques



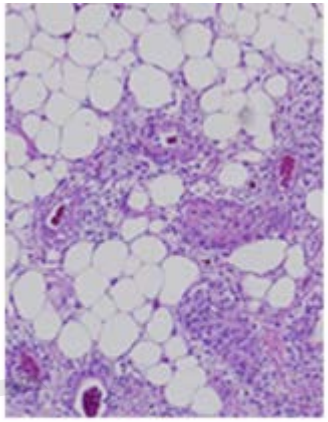
Papillary Type 2
FH

HLRCC
associated RCC



Oncocytic
SDHB,SDHC,SDHD

Succinate deshydrogenase-deficient renal carcinoma



Angiomyolipoma
TSC1,TSC2

Orientation +++ par l'histologie

D.LEROUX
www.uro-grenoble.fr

II - « Révolution » des stratégies diagnostiques dans les labos de génétique

D.LEROUX
www.unofocus.fr

II – Stratégies diagnostiques (1)

- Introduction du séquençage nouvelle génération
  - NGS « Next Generation Sequencing »
  - Analyse **en parallèle** de plusieurs gènes (panel)
    - voire du génome entier
  - Rapide, coût moindre

- Séquençage classique = technique Sanger
  - Analyse **séquentielle** gène par gène, exon par exon
  - Long et couteux

D. LEROUX
www.infofocus.fr

Mise en place panel rein

VHL, FLCN (BHD)**, *FH, MET, SDH (B,*** *C, D*)

TSC1, TSC2, PTEN, MITF, BAP1

Réunion PREDIR, 22 novembre 2017

Groupe Génétique et Cancer

En perspective, groupe de travail panel rein, gènes « actionnables »

D.LEROUX
www.urofocus.fr

Variants génétiques

- Reflet de la diversité génétique
- Très grande fréquence

  1 modification génétique tous les 500 pb

  pour mémoire, génome humain = 3 10^9 pb x2

Classification des variants (1 à 5)

1 variants neutres

2 variants vraisemblablement neutres

3 variants de signification inconnue

4 variants vraisemblablement délétères

5 variants délétères / causaux

Plus il y a de séquences analysées, plus il y a de VSI …

D. LEROUX www.uroncologie.fr

II - 4 - Variants de signification inconnue - VSI

Altération génétique dont l'effet délétère ne peut être

- ni affirmé
- ni exclu

Probléme : attendre leur reclassement

- en variants neutres
- en variants causaux

➢ Nécessitent des études complémentaires, parfois longues

- Autres familles ? ségrégation familiale du variant ?
- Études des transcrits, étude de la fonctionnalité de la protéine produite

Source d'anxiété, d'incompréhension, de mauvaise interprétation

Enjeux majeurs de la médecine de « précision »

D.LEROUX www.urofocus.fr

III - Centre de référence PREDIR
Pr. S. RICHARD

D.LEROUX
www.urofocus.fr

III- Réseau PREDIR

PREDIR
PREDIspositions aux tumeurs du Rein

Réseau National de Référence pour Cancers Rares de l'Adulte
labellisé par l'Institut National du Cancer

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
KREMLIN - BICETRE

Rechercher sur le site de PREDIR

PREDIR | CENTRE EXPERT NATIONAL | CENTRES EXPERTS INTERREGIONAUX | MALADIES | DIAGNOSTIC GENETIQUE | ACTIVITE RECHERCHE | ESPACE PRO | CONTACT | LIENS

Actualités de PREDIR

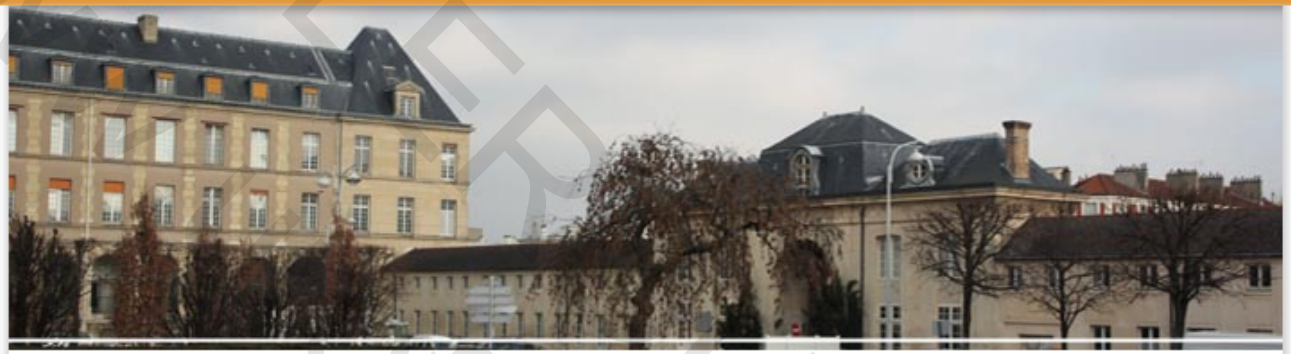
Second symposium pour les jeunes patients VHL à Berliin (15-18 juin 2017)
05/12/2016
+D'INFOS

Réunion plénière du Centre PREDIR
30/09/2016
+D'INFOS

Assemblée Générale VHL-France le 12 février 2016
18/01/2016
+D'INFOS

Assises de Génétique Lyon 3-5 février 2016
16/01/2016
+D'INFOS

12ème Symposium VHL à Boston, 7-9 avril 2016



Présentation de PREDIR

Le Réseau National de Référence pour Cancers Rares de l'Adulte PREDIR (PREDIspositions aux tumeurs du Rein)

Le Réseau PREDIR est l'un des 17 Centres Experts Nationaux reconnus par l'Institut National du Cancer (INCa) et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) du Ministère de la Santé pour la prise en charge des patients atteints de Cancers Rares (Mesure 23.1 du Plan Cancer).

Il s'agit des tumeurs dont l'incidence est inférieure à 3/100.000 personnes par an ou nécessitant une prise en charge hautement spécialisée, du fait de leur siège particulier ou de leur survenue sur un terrain spécifique (prédisposition héréditaire notamment).

www.DERMUX.fr
Dr Focus

III- Réseau PREDIR (2)

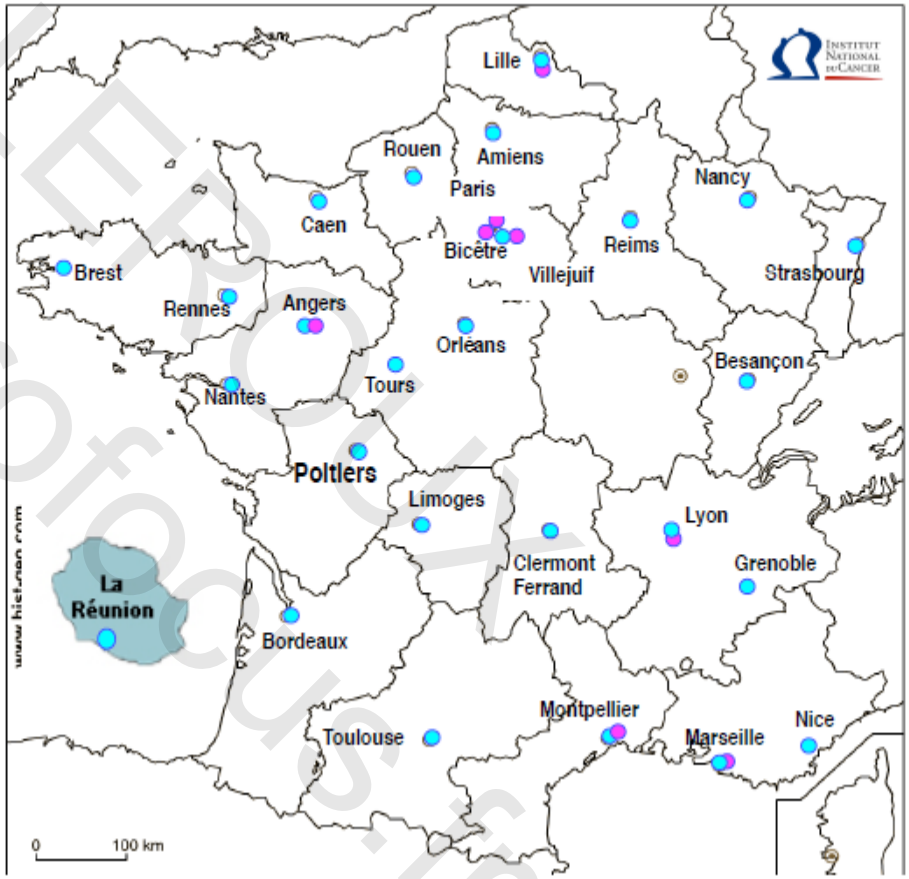
PREDIR

25 centres regroupés en
7 centres experts inter-régionaux

8 laboratoires de diagnostic génétique

En relation étroite avec les associations de patients

VHL FRANCE von Hippel-Lindau



D.LEROUX www.urofocus.fr

III- Réseau PREDIR (3)

OBJECTIFS

- **Etablir un diagnostic**
- **Optimiser le suivi et le traitement**
  - Mise à disposition d'équipes expérimentées
  - Élaboration de recommandations
- **Centre de recours**

  RCP de recours tous les 15 j

  Possibilité d'envoi des CD d'imagerie…
- **Répertoire des familles** / mutations

D.LEROUX
www.infofocus.fr

III- Réseau PREDIR (4) – réunion 22/11/2017, Bicètre

PREDIR

11h00	**Introduction** Stéphane RICHARD (Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre)
11h10	**Nouvelles variétés de tumeurs rénales associées à des prédispositions héréditaires** Virginie VERKARRE (Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris)
11h30	**Discussion interactive :** **- Panel de gènes "rein" et arbres décisionnels** Sophie DEVEAUX (Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre), Sophie GIRAUD (Hôpital Edouard Herriot, Lyon), Brigitte BRESSAC (Institut Gustave Roussy, Villejuif) **- Recommandations de suivi clinique** Stéphane RICHARD (Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre)
13h00	**Déjeuner**
14h00	**A propos de mutations du gène *VHL* à faible pénétrance : quelle interprétation ?** Caroline ABADIE (Centre René Gauducheau, Nantes), Sophie GIRAUD (Hôpital Edouard Herriot, Lyon)
14h20	**Mosaïques et maladie de VHL** Pascal PIGNY (Hôpital Albert Calmette, Lille)
14h40	**Manifestations cutanées des prédispositions héréditaires au cancer du rein** Marie-Françoise AVRIL (Hôpital Cochin-Tarnier, Paris)
15h00	**Traitement ablatif des tumeurs du rein** Jean-Michel CORREAS (Hôpital Necker, Paris)
15h20	**Anatomie pathologique des cancers rénaux de la léiomyomatose héréditaire** Marie MULLER (Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy)
15h40	**Présentation de l'Association VHL-France** Jean-Joseph CRAMPE (Anglet)

Dr Roux www.urologous.fr

IV – trois syndromes majeurs

Maladie de Von Hippel Lindau
Syndrome de Birt-Hogg-Dubé
Léiomyomatose héréditaire

D. LEROUX
www.urologocus.fr

Maladie de Von Hippel Lindau - VHL

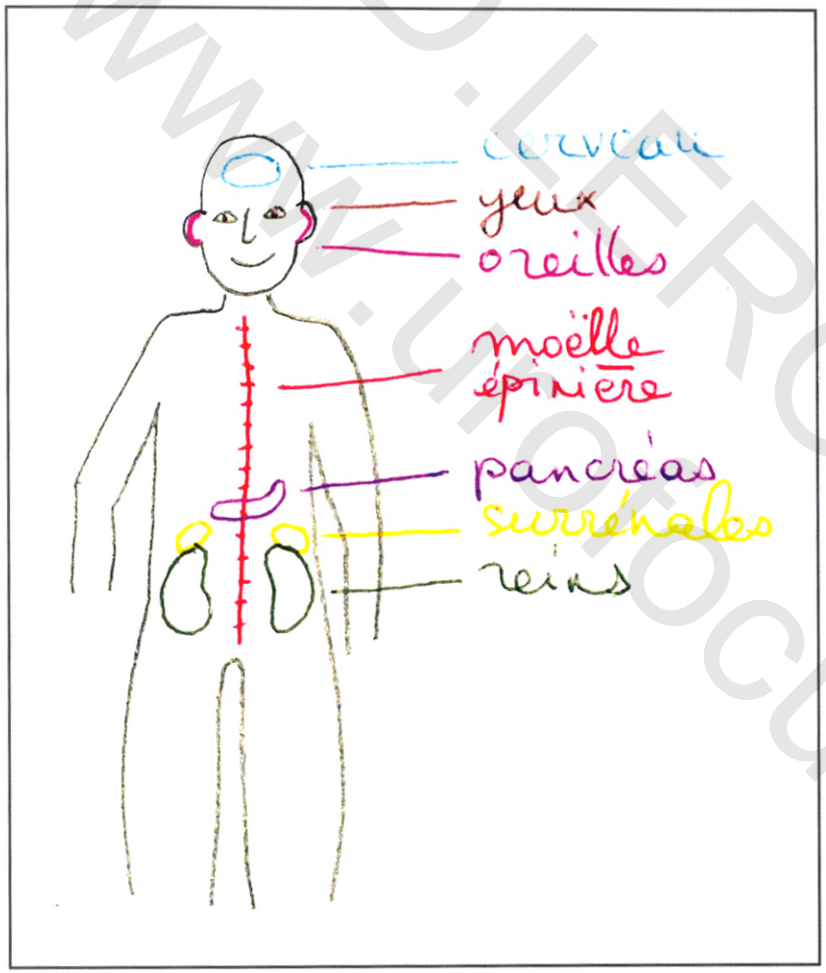
C'est quoi le VHL ?
demande Léa à sa Maman.

Elle se pose plein de questions.
Elle entend souvent parler
de ces trois drôles de lettres -V-H-L-
dans sa famille.

D.LEROY
www.urofocus.fr

Coupier I & Abadie C

Maladie de Von Hippel Lindau - VHL

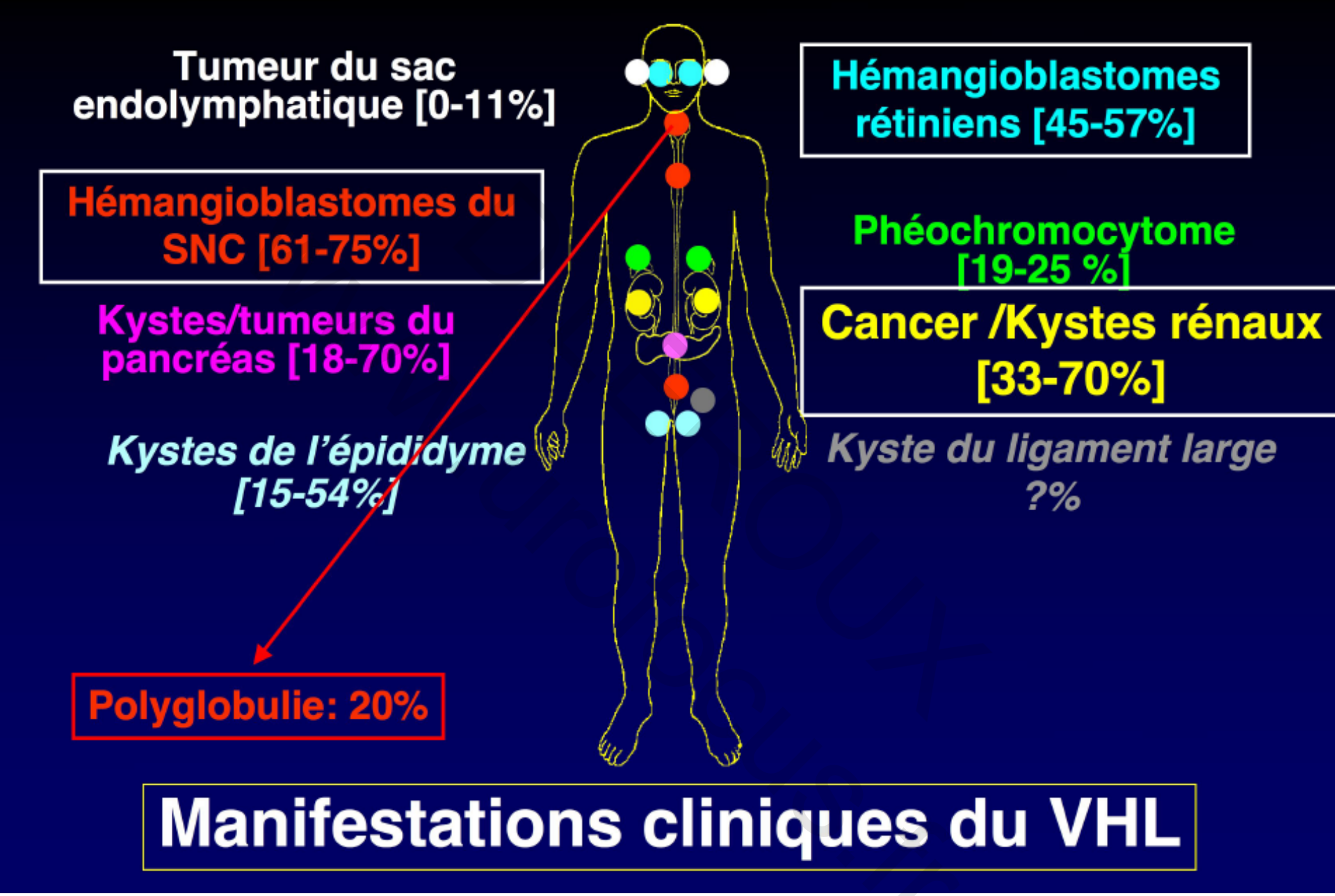


- Le gène VHL,
dit Papa,
est important
pour une partie **du cerveau**
qu'on appelle le cervelet,
la moëlle qui est le long
de la colonne dans ton dos,
les yeux,
et plusieurs parties
du ventre que l'on appelle
le pancréas,
les reins
et **les surrénales.**

Schéma des parties du corps humain touchées par le VHL

D.LEROUX
www.uroFocus.fr

Coupier I & Abadie C



S. RICHARD – Centre référence PREDIR

Maladie de Von Hippel Lindau - VHL

Cancer du rein

- se développe chez 25-45 % des patients
- entre 20 et 40 ans – âge moyen = 40 ans
- pénétrance de 70% à 60 ans
- bilatéraux, multi-focaux
- histologie : cellules claires,
- surveillance active et exérèse chirurgicale préservatrice si tumeur > 3 cm

Espérance de vie # 50 ans

Principale cause de décès: cancer du rein

D.LEROUX
www.urofocus.fr

Maladie de Von Hippel Lindau - VHL

Mutations du gène *VHL*
de novo dans 20%

Gène *VHL*

- gène suppresseur de tumeur
- Rôle dans la réponse à l'hypoxie et l'angiogenèse
- Protéine VHL régule la protéine HIF (hypoxia-induced factor) elle-même impliquée dans les voies de prolifération cellulaire, l'angiogenèse et le métabolisme du glucose

D.LEROUX
www.uroFocus.fr

Leiomyomatose héréditaire et cancer du rein

Critères diagnostiques

- **Leiomyomes cutanés**
  - **Parfois la seule manifestation, la plus spécifique**
  - Apparaissent vers 25 ans (9-47 ans)
  - Visage, cou, tronc,
  - 0.2 à 2 cm,
  - Unique ou multiples
  - Disposition linéaire ou disséminée, segmentaire

- **Leiomyomes utérins**
  - Précoces, âge moyen 30 ans (18-53 ans), multiples
    -> hystérectomie avant 40 ans
  - Affectent 73-100 % des femmes
  - responsables d'infertilité ou complications durant la grossesse

- **Cancer du rein**
  - 20 à 34 % des patients
  - Age moyen 44 ans (10 – 90 ans)
  - souvent **unique**
  - Papillaire de type 2 -> HRLCC RCC
  - **Potentiel métastatique élevé**

D.LEROUX
www.urofocus.fr

Leiomyomatose et cancer du rein

Gène *FH* – fumarate hydratase (fumarase)

- Assure la conversion du fumarate en malate dans cycle Krebs
- Gène suppresseur de tumeur
- Mécanisme de tumorigenèse mal compris
- **Mutations du gène *FH***

  Observées chez # 93 % des patients

  Test biochimique (activité de la FH)

D.LEROUX
www.urofocus.fr

Syndrome de Birt Hogg Dubé

Critères diagnostiques

- **Manifestations cutanées : triade**
  - **Fibrofolliculome : pathognomonique**
  - Trichodiscomes
  - Acrocordons

Apparaissent vers 30 – 40 ans
80% des patients

- **Manifestations pulmonaires**
  - Kystes bilatéraux, asymptomatiques
  - Respectant l'apex
  - Pneumothorax avant 40 ans (30% des pts)

Apparaissent vers 30-40 ans
70- 80% des patients, scanner HR

- **Cancer du rein**
  - **histologie variée**, tumeurs hybrides
    Oncocytomes, C. chromophobe, C claires
  - Bilatéraux, multifocaux
  - Potentiel métastatique plutôt bas

Age moyen = 50 ans
Le plus jeune: 20 ans
34% des patients

Dr LEROUX
www.urofocus.fr

Syndrome de Birt Hogg Dubé

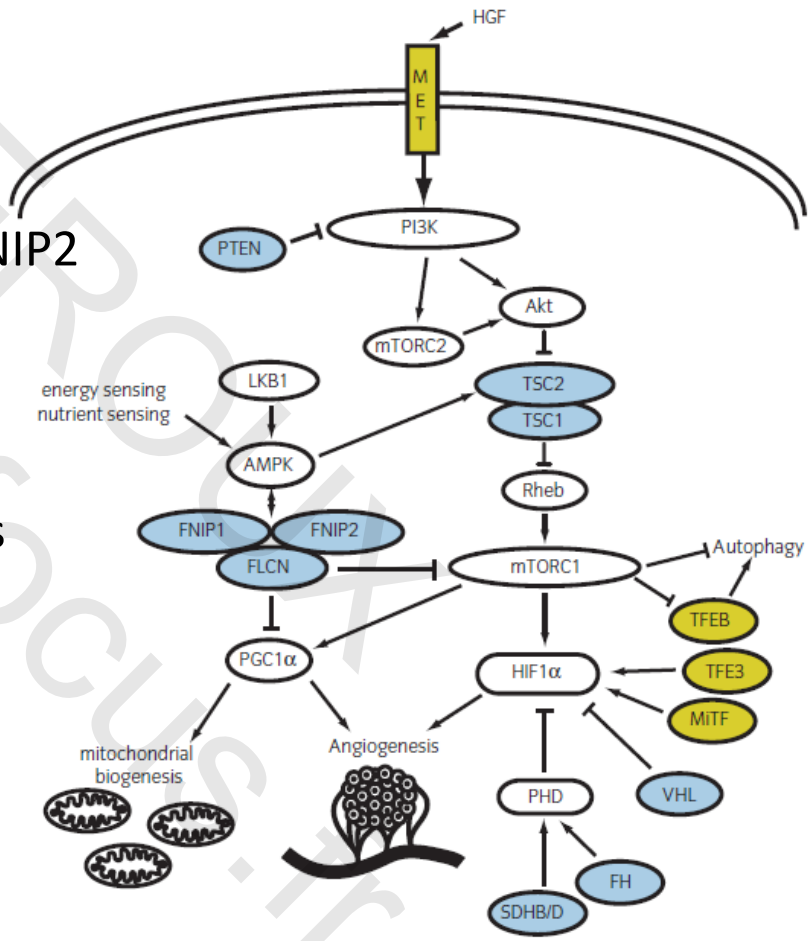
Gène *FLCN* – Fibrofolliculine

Gène suppresseur de tumeur

FLCN forme un complexe avec FNIP1 et FNIP2

- Rôle dans la voie AKT- mTOR
- Role dans la voie AMPK
  - Métabolisme énérgétique

Mécanisme de tumorigenèse peu compris



D.LEROUX
www.urofocus.fr

Suivi des personnes à risque génétique

D.LEROUX
www.infofocus.fr

VHL - Recommandations PREDIR 2013

Test présymptomatique à partir de 5 ans

Suivi multidisciplinaire dans centre spécialisé

- **A partir de l'âge de 5 ans, une fois par an, à vie**
  - Examen du fond d'œil dilaté
  - Echographie abdominale
  - Dosage des métanéphrines

- **À partir de l'âge de 15 ans** (8 ans aux US, Redman CCR 2017
  - 1ère IRM encéphale + rachis
  - Puis **tous les 2 ans** en l'absence de lésions, **tous les ans si lésions**

- **A partir de 18 ans**, (10 ans aux US, Redman CCR 2017)
  - 1ère IRM abdominale systématique
  - puis 1 an sur 2, en alternance avec échographie abdominale si absence de lésions
  - annuelle si lésions

Radiologues
Ophtalmologues
Endocrinologues
Neurochirurgiens
Gastroenterologues / Endoscopistes
Chirurgiens digestifs
Urologues
Néphrologues
Oncogénéticiens

D.LEROUX www.urofocus.fr

Leiomyomatose héréditaire RCC

Risque de RCC avant 20 ans = 1-2%,
Risque cumulé sur la vie = 20-34 %

Test présymptomatique
à partir de 8-10 ans, à discuter au cas par cas

- **A partir de 8-10 ans, une fois / an**
  - Echographie rénale (IRM aux US, Schulz, CCR 2017)
  - surveillance dermatologique
- **A partir de 18 ans**
  - IRM tous les ans
  - Alternance semestrielle écho/IRM si ATCDs familiaux de K du rein
  - **Si lésion même petite, geste chirurgical rapide**
- **Chez les femmes, à partir de 20 ans**, tous les ans
  - Examen gynécologique
  - Echographie pelvienne

Menko et al, Fam Cancer, 2014

Dr.LEROUX www.urofocus.fr

Birt-HOGG-DUBE

Test présymptomatique à partir de 18 ans

A partir de 18 ans

- **Scanner thoracique de référence** (1 fois)
  Eviter sports/activités à risques

- **Surveillance dermatologique**
  Tous les 2-3 ans

- **Surveillance rénale**
  IRM abdominale
  Annuellement
  Chirurgie préservatrice si tumeur > 3 cm

D.LEROUX
www.infofocus.fr

Message

Solliciter *larga manu* la consultation d'oncogénétique

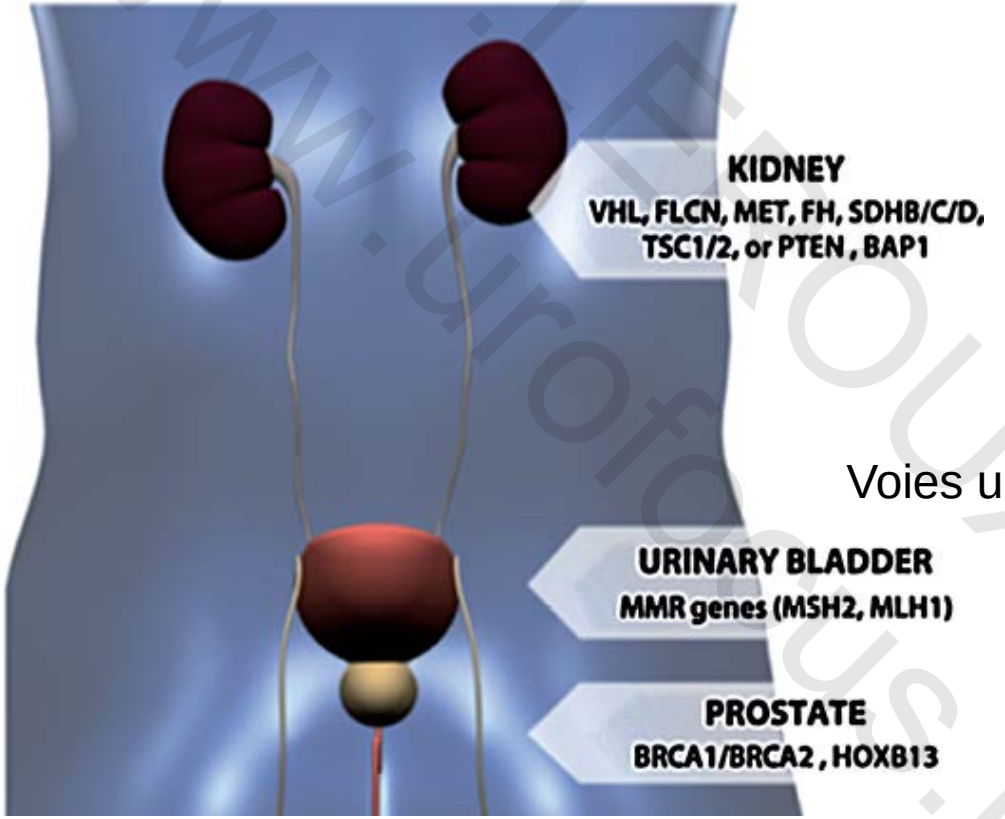
Adresser

- Tout patient avec tumeur du rein (bénigne ou maligne)
  précoce **≤ 45 ans**
  ou atteinte **bilatérale ou multifocale**
  ou **antécédents familiaux** (1er ou 2nd degré) de tumeur du rein
- Tout patient avec tumeur autres que tumeur à cellules claires, quel que soit l'âge
- Toute personne ayant un apparenté porteur d'une susceptibilité génétique connue au cancer du rein

Accès **direct**, donner les coordonnées de la CS (respect de l'autonomie de la personne).

D.LEROUX www.urofocus.fr

Penser à la CS oncogénétique pour d'autres tumeurs urologiques



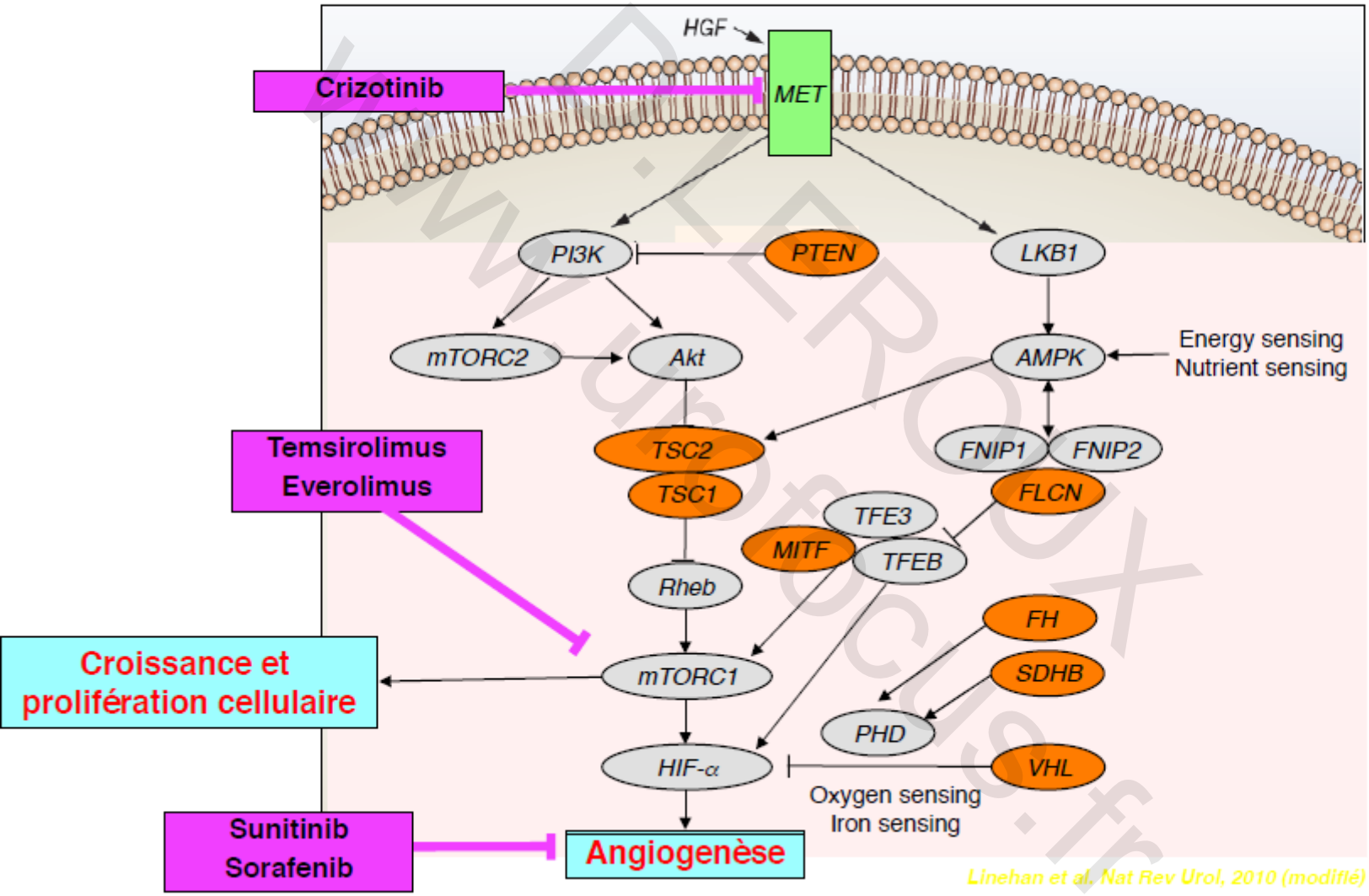
Voies urinaires et LYNCH

Dr Fréroux
www.urofocus.fr

La consultation d'oncogénétique

3 médecins (1,6 ETP)
2 conseillères en génétique
Attachée recherche clinique (20%)
Psychologue (10%)
2 secrétaires

D.LEROUX
www.urofocus.fr



Linehan et al. Nat Rev Urol, 2010 (modifié)

Dr. LEROUX www.uroplus.fr