



DOSSIER SUR LES NORMES ET PROCÉDURES D'ONCOGÉNÉTIQUE POUR LES INSTITUTIONS MÉDICALES

Intitulé du projet

Promoteurs de formations et de supports multimédias avancés et ouverts en ligne dans le domaine de l'oncogénétique, visant à mieux faire connaître l'évaluation pluridisciplinaire des patients et de leurs familles aux risques du cancer héréditaire ou familial Réf. n°

www.hope.projects.umfiasi.ro



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

The European Commission support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents which reflects the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

TABLE DES MATIÈRES

QU'EST-CE QUE L'ONCOGÉNÉTIQUE ? 3

FACTEURS DE RISQUE ET SYNDROMES GÉNÉTIQUES 4

LES PRINCIPAUX SYNDROMES DE PRÉDISPOSITION
 HÉRÉDITAIRE QUI SONT SOUS SURVEILLANCE 5

 CANCER HÉRÉDITAIRE DU SEIN ET DE L'OVAIRE - HBOC. 5

 CANCER COLORECTAL HÉRÉDITAIRE SANS POLYPOSE
 (SYNDROME HNPCC) 6

 POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE - PAF 7

À QUI S'ADRESSE UNE CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE ? 8

CRITÈRES DE SÉLECTION / D'IDENTIFICATION DES
 PRINCIPAUX SYNDROMES DE PRÉDISPOSITION
 HÉRÉDITAIRE 9

 CANCER HÉRÉDITAIRE DU SEIN ET DE L'OVAIRE - HBOC. 9

 CANCER COLORECTAL HÉRÉDITAIRE SANS POLYPOSE
 (SYNDROME HNPCC) 11

CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE 13

 DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE ET PERTINENCE DU RÉSULTAT
 19

 PROGRAMME DE SURVEILLANCE ONCOGÉNÉTIQUE
 PERSONNALISÉ (PSOP) 22

 SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE DANS LE CADRE DU
 PROGRAMME DE SURVEILLANCE ONCOGÉNÉTIQUE
 PERSONNALISÉ 28

 DÉPARTEMENT D'ONCOGÉNÉTIQUE– CHAMP
 D'APPLICATION ET OBJECTIFS 35

BIBLIOGRAPHIE 37



INTRODUCTION

Les cancers sont des maladies dont les causes sont multifactorielles ; ils peuvent, dans certaines situations, être considérés comme des maladies génétiques du fait de l'accumulation d'altérations dans le génome des cellules. Le plus souvent, une recrudescence d'un cancer au sein d'une famille peut être imputable à la présence de facteurs de risque exogènes similaires, tels que le mode de vie. Quoiqu'il en soit, un risque héréditaire peut dans certaines conditions être suspecté sur la base d'un élément clinique ou épidémiologique. Chez ces personnes, le risque de cancer est augmenté (quelques fois même plus agressivement) en comparaison avec la population générale.

L'identification de mutations génétiques rend possible la quantification du risque de cancer, de même que l'application de mesures prophylactiques vise à réduire le nombre de cancers et, implicitement, le taux de mortalité. Ces mesures font partie intégrante d'une médecine personnalisée.

Le but du présent guide est de familiariser les médecins et les décisionnaires en santé publique aux critères cliniques et épidémiologiques qui alimentent la suspicion de présence d'un syndrome génétique à risque de développement de cancer héréditaire et qui majorent les conséquences de leur identification.



QU'EST-CE QUE L'ONCOGÉNÉTIQUE ?

L'oncogénétique renvoie à la surveillance médicale et diagnostique de patients et de leurs familles qui présentent une prédisposition au risque héréditaire monogénique (ou par cause de gène mutant à haute pénétrance) de cancer/tumeur d'origine familiale.

Cette nouvelle branche de la médecine qu'est l'oncogénétique a été développée au début des années 1990 à l'occasion de la découverte de gènes liés à la prédisposition majeure aux cancers (tels que les BRCA1 et BRCA2 pour le cancer du sein ou les gènes MMR pour le cancer du côlon).

L'efficacité de l'oncogénétique a été démontrée pendant de nombreuses années dans le monde occidental en termes d'incidence et de pronostic du cancer, notamment chez les patients affectés par un cancer du sein, de l'ovaire ou du côlon. Elle permet la stratification du risque cancéreux et ouvre à la possibilité des tests génétiques ainsi qu'aux solutions personnalisées de diminution des risques.

Dans le domaine de la prévention, l'oncogénétique est devenue une solution économique importante dans les systèmes de santé ces dernières années, tout au moins dans les pays où elle est pratiquée. Bien que les patients concernés par ces formes de la maladie ne représentent pas une catégorie majeure par rapport aux autres formes de cancer, l'oncogénétique peut sauver des vies parmi ces groupes de patients.

Dans les faits, l'oncogénétique vise principalement la détection précoce de personnes ayant des prédispositions héréditaires au cancer et par conséquent la diminution des souffrances voire de la mortalité de ces personnes ; les tests



moléculaires sont ainsi proposés à la fois aux patients et aux membres de leurs familles.



FACTEURS DE RISQUE ET SYNDROMES GÉNÉTIQUES

Les cancers ne sont pas nécessairement des maladies héréditaires et l'hérédité d'une prédisposition ne signifie pas nécessairement le développement d'un cancer. Il existe de nombreux exemples de mutations génétiques qui indiquent une prédisposition familiale à des néoplasmes tels que le rétinoblastome, le cancer colorectal, du sein, des ovaires, du rein, etc.

Le développement d'un cancer procède d'un certain nombre de mutations génétiques. De manière générale, on peut classer les néoplasmes malins comme sporadiques ou résultants d'une prédisposition génétique. Certaines personnes acquièrent une prédisposition génétique de sorte qu'elles développeront plus tard dans leur vie une tumeur si des mutations supplémentaires telles que des mutations



punctuelles, délétions, anomalies chromosomiques ou altérations de l'expression génique (phénomène épigénétique) se produisent.

Parmi tous les facteurs de risque de cancer, la prédisposition héréditaire est la seule qui atteint le seuil de la valeur prédictive justifiant une surveillance médicale spécifique.

La différence entre le risque héréditaire oncogénétique *par rapport* au mode de vie constituerait un exemple parlant.

Le risque nutritionnel du cancer ovarien est de 1/100 à 1/75, ce qui signifie une augmentation de 1.3 fois.

Le risque héréditaire du cancer ovarien est de 1/100 à 1/2, ce qui signifie une augmentation de 50 fois.

Le risque héréditaire du cancer du sein peut indiquer que 90 % des femmes prédisposées développeront cette maladie.

D'où l'on peut conclure que le facteur héréditaire constitue un risque extrêmement important.

LES PRINCIPAUX SYNDROMES DE PRÉDISPOSITION HÉRÉDITAIRE QUI SONT SOUS SURVEILLANCE

CANCER HÉRÉDITAIRE DU SEIN ET DE L'OVAIRE - HBOC

5 à 10% des cas de cancer familial du sein et de l'ovaire sont d'origine héréditaire. Deux gènes majeurs de prédisposition, à savoir le BRCA1 et le BRCA2, sont présents chez près de 30% des familles à risque parmi la plupart des populations multi-ethniques et jusqu'à 80% des familles à risque dans les populations isolées. La mutation du gène BRCA1 ou BRCA2 est



héréditaire selon un mode dominant, tout parent au premier degré pouvant être porteur de la mutation à 50%.

Les mutations germinales des gènes BRCA ont pour conséquence un risque cumulé de probabilité différente de cancer jusqu'à l'âge de 80 ans. Soit, en cas de mutation :

- ▶ BRCA1 BRCA1 : 80 à 85% de risque de cancer du sein, 12 à 40% de cancer du sein controlatéral, 50% de l'ovaire, 8% du côlon, 6% de la prostate ;
- ▶ BRCA2 : 80 à 85% du sein, 10 à 25% de l'ovaire, 7% du sein chez l'homme, 7% du pancréas, risque relatif de 4.65 de cancer de la prostate.

CANCER COLORECTAL HÉRÉDITAIRE SANS POLYPOSE (SYNDROME HNPCC)

Les cancers colorectaux héréditaires sans polypose constituent un groupe à risque très élevé, comprenant le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC ou syndrome de Lynch) et la polypose adénomateuse familiale (PAF). Dans les deux cas, le risque cumulé de cancer tout au long de la vie est très élevé du fait de l'aspect déterminant des facteurs génétiques ; le contrôle médical de prévention et de surveillance est alors requis.

Les gènes dont les altérations sont associées à la présence d'un cas de syndrome HNPCC font partie de la famille des gènes de l'ADN, soit les gènes impliqués dans le contrôle de la fidélité de réplication de l'ADN. Les gènes MSH2, MLH1 et MSH6 sont principalement impliqués, dans l'ordre de fréquence décroissant, respectivement dans 35%, 25% et 15% des cas. Le syndrome de Lynch est un type de transmission autosomique dominante. Les néoplasmes colorectaux apparaissent plus tardivement que les PAF et ont une



évolution moins agressive. Ils bénéficient d'une instabilité des microsatellites responsables d'une instabilité génétique. Dans la mesure où de tels cas n'apparaissent qu'à un âge avancé par rapport aux PAF, il est plus difficile de les distinguer des cas sporadiques.

Les conséquences de mutations germinales de gènes MMR sont importantes, les risques cumulés de cancer jusqu'à l'âge de 80 ans sont de 80 à 90% pour le côlon, de 9 à 10% pour l'ovaire, de 30 à 60% pour l'endomètre, de 19% pour l'estomac, de 18% pour les voies biliaires, de 10% pour les voies urinaires. Il existe d'autres types, tels que le syndrome de Muir-Torre : tumeurs des glandes sébacées HNPCC ou syndrome de Turcot HNPCC et glioblastome.

POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE - PAF

Dans le cas de cette maladie, des patients développent des centaines voire des milliers de polypes du côlon ou du rectum susceptibles d'évoluer vers un adénocarcinome colorectal. La prédisposition est héréditaire selon un mode autosomique dominant, assortie d'une pénétration de près de 100%. Le gène situé sur le chromosome 5 est appelé APC (pour adenomatous polyposis coli) et est un gène suppresseur de tumeur.



À QUI S'ADRESSE UNE CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE ?

SITUATIONS COURANTES- risque autosomique dominant

- ▶ 3 ou davantage de cas au sein de la famille élargie ;
- ▶ 2 ou davantage de cas au sein de la famille nucléaire, ou pour un type de cancer plus rare ;
- ▶ 1 ou 2 cas de cancer chez des personnes jeunes ;
- ▶ Plus d'un cancer chez les mêmes personnes.

INDICATIONS DE CONSULTATION – situations simples

- ▶ Cancer de l'ovaire chez la femme < 60 ans ;
- ▶ Cancer du côlon chez un individu < 40 ans ;
- ▶ Cancer du sein chez la femme < 35 ans ;
- ▶ Cancer du sein chez l'homme ;
- ▶ Cancer médullaire ou basaloïde ;
- ▶ Polypose digestive ;
- ▶ Cancers multiples ;
- ▶ Cancer chez un(e) jumeau/jumelle monozygote.

Critères de sélection ou d'identification des patients de HBOC :

Situation familiale	Points
Mutation de BRCA déjà identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme de moins de 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme âgée de 30 à 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme âgée de 30 à 39 ans	2
Cancer du sein chez une femme âgée de 30 à 39 ans	1
Cancer du sein chez l'homme	4
Cancer de l'ovaire	3

Indication de consultation, en fonction du total de points :

- ▶ prioritaire (5 points ou plus) ;
- ▶ possible (entre 3 et 4 points) ;



- ▶ de moindre utilité médicale (2 points ou moins).

CRITÈRES DE SÉLECTION / D'IDENTIFICATION DES PRINCIPAUX SYNDROMES DE PRÉDISPOSITION HÉRÉDITAIRE CANCER HÉRÉDITAIRE DU SEIN ET DE L'OVAIRE - HBOC

Les prédispositions héréditaires générales au cancer du sein et/ou de l'ovaire sont prises en compte et motivent une première de convocation dans les situations suivantes :

- ▶ Au moins 3 cas de cancer épithélial du sein et/ou de l'ovaire dans une même famille élargie, chez des parents au premier ou second degré
- ▶ 2 cas de cancer du sein chez des parents au premier degré, si l'un de ces cas a été diagnostiqué jusqu'à l'âge de 40 ans ou est bilatéral ;
- ▶ 2 cas de cancer chez des parents au premier degré si au moins l'un des cas est un cancer de l'ovaire ;
- ▶ 2 cas de cancer du sein chez des parents au premier degré si au moins l'un des cas concerne un homme ;
- ▶ Les cas de cancers épithéliaux multiples (bilatéraux du sein ou du sein et de l'ovaire) sont considérés comme équivalents dans deux cas au sein d'une même famille élargie.

En complément aux situations claires mentionnées plus haut, il existe d'autres critères qui sont susceptibles d'indiquer une prédisposition héréditaire à des cas apparemment sporadiques, tels que :

- ▶ Cancer du sein chez une femme de moins de 30 ans ;
- ▶ Tout cas de cancer histologique médullaire ;
- ▶ Cancers multiples chez une femme de moins de 40 ans ;



- ▶ Une origine ethnique particulière ayant une probabilité accrue de repérage de mutations fondatrices, par exemple d'origine ashkénaze, islandaise ou juive polonaise (noter que ce critère n'a plus été utilisé depuis qu'il n'existe plus d'informations disponibles dans la population en Roumanie).

On peut différencier, parmi ces critères, des variations allant dans le sens d'un certain nombre de prédispositions précises. De sorte que les familles dans lesquelles il existe : des mutations BRCA1 sont considérées à « haut risque » ou « hautement suggestives ».

- ▶ 2 cas de cancer du sein + ≥ 1 cas de cancer de l'ovaire, dont un cas de cancer avant l'âge de 40 ans et/ou un cas de cancer bilatéral et l'absence de cancer du sein chez l'homme ;
- ▶ 2 cas de cancer du sein chez les femmes apparentées au premier degré, cas déclarés avant l'âge de 35 ans ;
- ▶ Tout cas de cancer médullaire du sein

Les familles dans lesquelles il existe : des mutations BRCA2 sont considérées à « haut risque » ou « hautement suggestives » :

- ▶ 3 cas de cancer du sein dont un cas de cancer du sein chez l'homme ;
- ▶ 4 cas de cancer du sein signalés après l'âge de 45 ans et pas de cancer de l'ovaire.

En complément de ces critères généraux, les critères relatifs aux BRCA1 et BRCA2 spécifiques ont été utilisés comme suit :



BRCA1	BRCA2
<p>- très suggestif : 3 ou davantage de cas de cancer du sein / de l'ovaire chez les femmes ;</p> <p>- suggestif : 3 ou davantage de cas de cancer du sein chez les femmes ;</p> <p>suspicion de néomutations BRCA (un cas de cancer du sein avant l'âge de 35 ans, un cas de cancer multiple (bilatéral sein ou sein + un autre organe), 2 cancers du sein chez les femmes de moins de 45 ans).</p>	<p>- très suggestif : 3 ou davantage de cas de cancer du sein chez les hommes ou femmes ;</p> <p>- suggestif : 3 ou davantage de cas de cancer du sein chez les femmes ou de cancer du pancréas ;</p> <p>- suggestif : suspicion de néomutations BRCA (un cas de cancer du sein avant l'âge de 35 ans, un cas de cancer multiple (bilatéral sein ou sein + un autre organe), 2 cancers du sein chez les femmes de moins de 45 ans, cancer du sein isolé chez les hommes).</p>

CANCER COLORECTAL HÉRÉDITAIRE SANS POLYPOSE (SYNDROME HNPCC)

La surveillance des patients HNPCC repose principalement sur la réunion de 3 critères tels que définis en 1991 à Amsterdam et révisés en 1999 :

- (1) au moins trois personnes avec des cancers appartenant au spectre étroit du syndrome de Lynch (colorectal, endométrial, gros intestin, voies urinaires) établi sur le plan histologique ;
- (2) unis 2 fois 2 fois 1er degré de parenté sur 2 générations ;



(3) au moins l'un de ces cancers a été signalé avant l'âge de 50 ans.



Exclusion du diagnostic de polypose adénomateuse familiale (forme classique ou atténuée).



CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE

Le risque génétique du cancer du sein et/ou de l'ovaire est évalué tout au long de la consultation d'oncogénétique. Conformément aux critères mentionnés plus haut, cette consultation permet l'identification de personnes ayant une prédisposition héréditaire au cancer ainsi que la détermination des risques individuels, et a pour visée le prolongement de la vie du patient grâce à une surveillance clinique optimisante.



Les consultations d'oncogénétique qui concernent les cancers du sein et de l'ovaire ont été développées aux États-Unis et en Europe de l'Ouest au début des années 1990, immédiatement après la découverte des gènes BRCA. Les consultations d'oncogénétique sont destinées à la fois aux patients atteints de cancer et à des personnes saines à antécédents de cancer familial. L'indication d'une consultation d'oncogénétique repose sur l'identification de formes familiales de cancer du sein, de l'ovaire et du côlon/rectum.



La consultation d'oncogénétique est indiquée dès lors que l'on suspecte la présence d'une pathologie génétique à haute pénétrance sur la base de critères cliniques (p. ex. des cancers rares, des néoplasmes chez un même patient, un cancer du sein chez l'homme) ou d'une agrégation familiale (p. ex. 3 personnes atteintes de cancer dans une même famille). La consultation s'adresse aux patients chez lesquels on a diagnostiqué un cancer à risque d'agrégation familiale mais aussi chez leurs parents. En cas d'identification de la présence d'une mutation génétique, l'étape suivante a pour objet de constituer un arbre génétique qui doit permettre l'identification de tous les sujets à risque potentiel d'être porteurs d'une telle mutation.

La consultation d'oncogénétique se déroule uniquement après l'obtention du consentement avisé du patient ou de son représentant légal. Une fois l'évaluation préliminaire du dossier du patient effectuée par l'oncologue, la consultation médicale est personnelle et menée par une équipe pluridisciplinaire. À l'issue de la consultation, le patient a la possibilité de prendre connaissance du résultat du diagnostic moléculaire s'il le souhaite, et de se soumettre à une série de mesures prophylactiques et/ou à un suivi personnalisé régulier.

La reconstitution de l'histoire familiale (antécédents) est un élément clé dans l'évaluation de la notion du risque héréditaire, une notion qui, lorsqu'elle est conservée, donne lieu à une investigation oncogénétique et à la recherche de mutations constitutionnelles dans les syndromes sans expression phénotypique. La reconstitution de l'histoire familiale nécessite de prendre en compte tous les parents, affectés ou non d'un cancer, sur au moins 3 générations (si possible), et les diagnostics sont confirmés par une



consignation clinique et histopathologique. L'histoire familiale permet à l'oncogénéticien d'évaluer l'origine multifactorielle ou, le cas échéant, la prédisposition héréditaire assortie de la pénétrance significative du/des cas de cancer dans la famille. Dans le but d'optimiser les tests génétiques, il convient de définir des critères de convocation spécifiques tels que mentionnés plus haut. Dans ce contexte, il est tout d'abord recommandé de tester la personne la plus susceptible d'être porteuse d'une mutation germinale délétionnelle, alors dite « cas index » (ou patient zéro), et qui le plus souvent est atteinte d'un cancer. Une deuxième personne de la famille sera également testée lors de la première phase, en convoquant un cas index ou, si cela n'est pas possible, un(e) parent(e) très proche. Parmi les méthodes statistiques développées en vue de calculer la probabilité de détecter une mutation en fonction des caractéristiques familiales et personnelles figurent par exemple le modèle [Marroni et al., 2004] ou BOADICEA method [Antoniou et al., 2004].

Le plus souvent, les individus susceptibles d'avoir une prédisposition héréditaire au cancer sont recommandés pour une consultation d'oncogénétique par le médecin de famille ou tout autre spécialiste. Il arrive cependant que cette approche soit personnelle et se fonde sur l'information diffusée dans les médias. L'investigation oncogénétique comporte deux réunions/entretiens (consultations d'oncogénétique) avec le patient en question (cas index) ou, en cas d'impossibilité, avec un parent proche.

Le patient est informé à la fois de son droit de refuser la communication du résultat, totalement anonymisé, et aussi sur :

- ▶ la pertinence d'un résultat positif ou négatif ;
- ▶ la portée dudit résultat dans le reste de la famille ;



- ▶ Les droits de propriété intellectuelle dans les termes du résultat du test.

En fonction des résultats préliminaires des tests, le patient peut être invité à se soumettre à une deuxième voire troisième prise de sang indépendante afin de compléter l'investigation des caractéristiques génétiques ou de confirmer un éventuel résultat probant. Ces collectes complémentaires peuvent également être réalisées au domicile du patient.

Au cours de l'évaluation, l'équipe interdisciplinaire se tient à la disposition du patient pour de plus amples informations ou pour apporter de nouveaux éléments à la famille.

Le patient est en droit de décider à tout moment d'arrêter ou d'interrompre les procédures médicales.

La première consultation se décline en trois étapes :

Étape I – Rencontre avec l'oncologue/oncogénéticien

- ▶ interprétation de l'arbre généalogique particulièrement au regard des cas de cancer ou d'autres maladies d'importance potentielle ;
- ▶ diagnostic médical et résultats liés à ce diagnostic ;
- ▶ exploration des maladies familiales ;
- ▶ conseil médical en prévention, détection, surveillance et accompagnement génétique ;
- ▶ décision de lancer, ou non, l'investigation génétique moléculaire (examen des caractéristiques génétiques) par collecte de sang. Cette décision peut être retardée en fonction de la nécessité d'informations complémentaires, les contraintes au niveau de la participation à l'évaluation des autres membres de la



famille ou la présentation à un groupe multidisciplinaire d'oncogénétique.

Étape II – Rencontre avec le conseiller oncogénéticien

- ▶ tracer un arbre généalogique (histoire familiale) le plus précis possible ;
- ▶ spécifier la structure de la famille sur l'arbre généalogique – l'identité de chaque membre de la famille, son âge, son statut vis-à-vis des pathologies cancéreuses ;
- ▶ récolter divers renseignements sur la famille, notamment celles qui sont corrélées aux cas de cancer ou autres maladies d'importance potentielle, l'âge au moment du diagnostic des pathologies et leur localisation ;
- ▶ instruire la famille au sujet des mécanismes de l'hérédité et des facteurs de risques du cancer ;
- ▶ informer la famille au sujet de l'investigation oncogénétique.

Étape III - Collecte d'échantillon sanguin

- ▶ sur proposition du médecin consultant, après consentement et avis signé d'un formulaire par le patient ;
- ▶ porter à la connaissance du patient le fait que l'analyse de laboratoire peut avoir une durée variable en raison de la complexité des gènes étudiés et du manque de localisation préférentielle des mutations délétionnelles ;



- ▶ ne requiert pas de la part du patient d'être à jeun avant la prise de sang ;

La deuxième consultation :

- ▶ elle peut être sollicitée à l'initiative du patient, du médecin de suivi, ou justifiée par l'oncologue sur la base des nouveaux éléments utiles dans le cadre de la surveillance oncogénétique de la famille ;
- ▶ le patient est contacté une fois que les résultats finaux sont centralisés. Il est libre de refuser d'être informé des résultats de l'examen des caractéristiques génétiques, mais cette décision n'est pas irréversible ;
- ▶ au cours de la consultation, menée par l'oncogénéticien conseiller et l'oncologue/oncogénéticien, le patient est informé des résultats complets indépendamment de leur nature, ainsi que des implications que ces résultats peuvent avoir sur le patient et sa famille ;
- ▶ le résultat familial de la génétique moléculaire est porté à l'attention de l'un des membres de la famille qui a fait l'objet de l'étude, le plus souvent le membre par lequel l'évaluation a débuté. Cette information est communiquée par le patient aux autres membres de sa famille, qui peuvent chacun bénéficier, sur demande, d'une consultation oncogénétique ;
- ▶ le résultat individuel de génétique moléculaire est porté strictement à l'attention à la personne intéressée, en respectant dans la mesure du possible l'ordre générationnel. Aucun résultat ne sera communiqué à personne d'autre (dont les médecins) que le patient lui-même. Le résultat concernant



d'autres membres de la famille ne sera pas divulgué. L'information qui circule au sein de la famille est transmise aux personnes conformément à leur souhait personnel. Les mesures de prévention et de détection sont alors adaptées à chaque membre de la famille, selon le risque diagnostiqué et révélé à ces personnes par l'oncologue.

Dès la première consultation, et durant toutes les étapes de la prise en charge oncogénétique, le patient et sa famille peuvent à tout moment rencontrer un psychologue.

DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE ET PERTINENCE DU RÉSULTAT

Le test génétique est actuellement possible pour une variété de syndromes génétiques. Un département ou centre d'oncogénétique peut réaliser des tests diagnostiques moléculaires de dépistage du cancer du sein et de l'ovaire, de polypose adénomateuse familiale ou de cancers colorectaux non polyposiques, avec la possibilité d'étendre également le test à d'autres cancers héréditaire.

Gènes impliqués dans la prédisposition héréditaire au cancer, et les risques induits :

- ▶ HBOC - gènes **BRCA1** et **BRCA2**
- ▶ HNPCC - gènes MMR (**MSH2**, **MLH1**, **MSH6**)
- ▶ AFP – gène **APC**

Un diagnostic moléculaire oncogénétique est réalisé par le séquençage complet des régions exoniques et jonctions intron/exon au moyen de la méthode didésoxy – Dye Terminator (terminateurs de colorant), dite séquençage Sanger.



Les étapes requises pour un diagnostic moléculaire sont les suivantes :

1. Extraction de l'ADN
2. Dépistage mutationnel (mutations récurrentes)
3. Augmentation de la PCR (polymerase chain reaction) des régions concernées
4. Purification des produits PCR
5. Séquençage d'amplicons
6. Purification des produits de séquençage
7. Électrophorèse capillaire
8. Interprétation des résultats

Les difficultés rencontrées lors du diagnostic moléculaire proviennent de :

1. la présence de gènes très volumineux (milliers de nucléotides), et de nombreux exons
2. milliers de mutations différentes déjà identifiées
3. approximativement 100.000 nucléotides à « lire » dans un test BRCA
4. nombreux polymorphismes bénins dans les gènes analysés
5. approximativement 50% de variants de séquences identifiés sont douteux sur le plan pathogénique (variants non classifiés)
6. nombreuses situations de faux-positif / faux négatif

Suivant le test moléculaire, 5 catégories de résultats peuvent être obtenues :

1. **Vrai positif** : l'individu examiné possède la mutation qui a été testée ;



2. **Vrai négatif** : l'individu testé ne révèle pas la mutation identifiée dans la famille ; le risque de cancer est équivalent à celui dans la population en général ;
3. **Négatif** : le patient atteint de cancer a été testé quant à la présence d'une certaine mutation ; or le résultat est négatif et il apparaît que l'agrégation familiale est due à des facteurs de risques communs exogènes ;
4. **Non informatif** : une mutation spécifique a été identifiée bien qu'il y ait une agrégation de cancer au sein de la famille. Cette situation apparaît lorsque la mutation a été repérée dans un gène autre que celui qui a fait l'objet du test. Bien que le cancer semble être héréditaire, aucune mutation spécifique ne peut être identifiée ;
5. **Variant d'importance inconnue** : un variant de la séquence du gène est bien identifié, mais on ignore s'il s'agit d'un variant normal ou pathologique. Des corrélations avec des données épidémiologiques et cliniques peuvent livrer une indication de sa pertinence.

Les variants de séquences identifiés sont catégorisés comme suit :

1. **Neutre** - non pathogénique (polymorphismes communs)
2. **Probablement neutre**
3. **Variants à pathogénicité / d'importance inconnue** (variant non classifié)
4. **Probablement pathogénique**
5. **Pathogénique** (mutations délétères)

Erreurs pouvant survenir lors du diagnostic moléculaire :

1. erreurs de manipulation
 - ▶ contamination



- ▶ mélange d'échantillons
- ▶ erreurs de codage
- 2. Faux-positifs
 - ▶ identification d'une mutation qui n'existe pas
 - ▶ « surestimation » d'un variant non classifié
- 3. Faux-négatifs
 - ▶ manquement à l'identification d'une mutation existante
 - ▶ « surestimation » d'un variant non classifié

PROGRAMME DE SURVEILLANCE ONCOGÉNÉTIQUE PERSONNALISÉ (PSOP)

La détection d'une telle mutation a pour conséquence l'enregistrement oncologique du sujet et l'application de mesures de prévention primaires, secondaires ou tertiaires, telles que :

- ▶ **Adaptation / modification des mesures de traitement médical ou chirurgical thérapeutiques** (p. ex. exclusion du traitement hormonal substitutif de la ménopause)
- ▶ **Application de dépistage différente et mesures de diagnostic précoces** (survenue à un jeune âge, fréquence élevée, tests spéciaux)
- ▶ **Application individualisée des mesures préventives :** ovariectomie bilatérale, mastectomie bilatérale, thyroïdectomie, ablation des polypes, recours aux contraceptifs.



SOLUTIONS DESTINÉES AUX CAS HBOC

- ▶ **Surveillance préventive - cancer du sein (BRCA)**
 - Examen clinique des seins à 6-12 mois ;
 - Mammographie / MRI annuelle à partir de l'âge de 18 ans.
- ▶ **Surveillance préventive - cancer de l'ovaire (OVCA)**
 - Dosage annuel de sérum CA-125 à partir de l'âge de 25 ans ;
 - Examen gynécologique à 6 mois, échographie transvaginale chaque année.
- ▶ **Changement de mode de vie - diète, alcool, etc.**
- ▶ **Chimio-prévention (BRCA & OVCA)**
 - Tamoxifène, contraception orale
- ▶ **Mastectomie prophylactique bilatérale**
 - Réduit le risque de BRCA à >90%
- ▶ **Ovariectomie prophylactique bilatérale**
 - Réduit le risque de OVCA à >95%
 - À la préménopause, réduit le risque de BRCA à ~ 50%.

Nous recommandons l'application des algorithmes de dépistage suivants pour le cancer du sein et son adaptation aux patients à risque génétique :

Légende : AEX – auto-examen, EXF – examen physique, IRM – imagerie par résonances magnétique, CLIS – carcinome.

Risque	Âge ans	AE X	EXF	Mammographie	IRM
NORMAL					
	20-40	+	1-3 ans	-	-
	≥ 40	+	6-12 mois	annuelle	
ÉLEVÉ					



CLIS, HCA, HLA		+		annuelle après diagnostic	-
BRCA + risque familial		+		annuelle, début 10 ans plus tôt que la parente la plus jeune mais pas avant 25 ans	annuelle
Irradiation thoracique à forte dose	< 25	+	annuelle		-
	>25	+	6-12 mois	annuelle, après 8 ans de guérison	annuelle
Risque 5 ans de cancer invasif du sein $\geq 1.7\%$	>35	+	6-12 mois	annuelle	-
Risque >20% de développer un cancer du sein au cours de la vie, calcul par modèles BRCA PRO ou BOADICEA		+	6-12 mois	annuelle	annuelle



Le test génétique prend tout son sens dès lors que le résultat met au jour une mutation délétionnelle constitutionnelle. Le test peut être pratiqué immédiatement, et plus rapidement, pour les autres membres de la famille, et un résultat négatif à cette fin le mérite d'éliminer efficacement la notion de risque héréditaire de cancer. En cas de résultat positif chez un patient ou un parent ayant une mutation, il est d'importance crucial que le médecin informe le patient des risques comparativement à toute autre personne dans la population générale.

Il appartient également au médecin d'informer le patient au sujet des différentes stratégies de détection et de prévention qu'il est possible de mettre en œuvre, de sorte que le patient choisisse la stratégie la mieux appropriée à son cas. Il existe actuellement 3 types de stratégies :

- ▶ **Surveillance intensive**– Il est recommandé aux femmes à partir de l'âge de 30 ans de se soumettre une fois par an à un examen clinique et mammographique précoce. Étant donné la sensibilité modérée de la mammographie, notamment chez les jeunes femmes dont le tissu mammaire est plus dense, cet examen devrait même être pratiqué deux fois par an. Pour ce qui concerne la sensibilité, la méthode de l'IRM est performante (71-100%) que celle de la mammographie (36-42%), alors que la spécificité des deux techniques est similaire (95%). Sur le long terme, la stratégie optimale serait de pratiquer un dépistage plus souvent en associant le recours à la mammographie et à la technique de l'IRM à résolution plus levée. Pour ce qui concerne le cancer de l'ovaire, une échographie pelvienne endovaginale est recommandée en association à un examen gynécologique et une posologie



du sérum CA125 tous les semestres à partir de l'âge de 35 ans.

- ▶ **Chirurgie prophylactique** – des interventions de prévention alternative à la surveillance clinique intensive peuvent être proposées. Chez les femmes exposées au risque, cette décision requiert une profonde réflexion personnelle, le plus souvent accompagnée dans un cadre de multidisciplinarité, dans la mesure où la chirurgie prophylactique est un geste mutilant irréversible qui peut significativement affecter la qualité de vie de la femme concernée ainsi que l'image qu'elle a de sa féminité. Pour autant, la version radicale d'une chirurgie prophylactique reste l'intervention la plus efficace pour réduire le risque de cancer. Il est démontré que la mastectomie bilatérale prophylactique permet de réduire le risque de cancer du sein de 90%, alors que l'ovariectomie prophylactique réduit le risque de cancer de l'ovaire de 96%, cette dernière jouant également un rôle protecteur sur le cancer du sein (en réduisant le risque de 53%) chez les femmes en préménopause. Toutefois, l'ovariectomie n'élimine pas le risque de cancer extra-ovarien, raison pour laquelle il est recommandé aux femmes ménopausées porteuses de mutations BRCA de se soumettre à une annexectomie prophylactique. Ces interventions doivent être discutées au cas par cas à l'occasion de réunions multidisciplinaires, dans la mesure où, d'un côté, les cancers du sein ne surviennent pas chez toutes les patientes avec une mutation BRCA mutants, et d'un autre côté les interventions ne suppriment pas complètement les risques associés à ces cancers.



- ▶ **Chimio-prévention** – il s’agit là d’une autre méthode alternative de prévention, sur la base d’un traitement hormonal, qui a fait l’objet de nombreuses études et continue d’être évaluée. Il s’agit d’une prévention au moyen d’un recours aux modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM), une nouvelle classe de molécules thérapeutiques qui ciblent les récepteurs d’œstrogènes. Ces molécules ont une action anti-œstrogénique au niveau des seins et des os (tamoxifène, raloxifène), mais peuvent aussi générer, en cas de molécules de première génération, des effets secondaires agonistes dans d’autres organes (par exemple dans l’endomètre dans le cas du tamoxifène). D’autres modulateurs hormonaux, tels que les inhibiteurs de l’aromatase, sont aussi testés. Ce type de molécules a un effet protecteur face aux cancers avec des récepteurs d’œstrogène, mais ne bénéficie pas d’un effet sur les cancers en absence de ces récepteurs, un cas très commun observé dans les tumeurs associées à des mutations BRCA.

Les patientes affectées du syndrome de Lynch sont candidates à la prophylaxie du cancer de l’endomètre et de l’ovaire par hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatéral. L’examen coloscopique est pratiqué à intervalle régulier de 1-2 ans à partir de l’âge de 20-25 ans, ou de 2-5 ans plus tôt que la membre la plus jeune de la famille affectée de ce cancer. Dans certaines situations, il est recommandé de pratiquer une endoscopie digestive haute à intervalle de 2-3 ans à partir de l’âge de 30-35 ans. En fonction de la caractérisation de l’adénome, de sa position, du statut de la patiente, de ses options, il convient peut-être de proposer une polypectomie endoscopique, une colectomie segmentaire ou totale avec



anastomose iléo-rectale. Une administration quotidienne de 600 mg d'aspirine peut réduire le risque de cancer du côlon.

Les patients ayant une mutation du gène APC sont sous surveillance périodique par coloscopie réalisée tous les 2-3 ans. La périodicité du test est ajustée en fonction du nombre, de la taille et des caractéristiques des polypes. En complément de la surveillance, les stratégies de réduction des risques telles que la colectomie ou la proctocolectomie peuvent être proposées dans la mesure où le risque de cancer est de 100% à l'âge de 50 ans et où le taux de survenue est le plus élevé au cours de la troisième décennie de la vie.

SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE DANS LE CADRE DU PROGRAMME DE SURVEILLANCE ONCOGÉNÉTIQUE PERSONNALISÉ

Le conseil et les tests d'oncogénétique sont une expérience intrafamiliale à laquelle la personne et les membres de sa famille doivent faire face, et qui implique parfois de prendre des décisions médicales difficiles à gérer, telles que certains problèmes complexes, éthiques, juridiques et psychologiques.

Le conseil personnalisé et familial tend à développer des modèles d'adaptation et d'intégration à la meilleure gestion possible des risques oncogénétiques, et vise à assurer un haut niveau de qualité de vie à la personne et à sa famille.

Dans le contexte spécifique de l'oncogénétique, le psychoncologue assume un rôle très différent de celui qu'il a lors d'une consultation psycho-oncologique « classique ». À la différence de la représentation de « psychologue » traditionnel qui engage une discussion ouverte et dont le but est d'encourager à une expression spontanée du patient de ses besoins mentaux, et qui tend à trouver une réponse par



des moyens spécifiques d'un psychothérapeute, le psychoncologue endosse, dans le contexte d'une approche d'oncogénétique, un rôle spécifique et adapté à chaque cas.



Dans le cas d'une approche d'oncogénétique, les répercussions psychologiques peuvent s'avérer significatives et la place du psychologue très utile et importante au sein de l'équipe médicale. Les variables de base qui influencent sur la décision d'une personne, sur le plan psychologique, qui doivent être intégrées dans le recours aux tests et conseils génétiques, sont les suivantes : la perception du risque, les bénéfices attendus ou limitations du test génétique, le stress psychologique général, ou le pronostic d'un diagnostic de cancer à une certaine époque de la vie, un manque de confiance dans les réactions émotionnelles face à un évènement négatif, le niveau d'expectation du soutien et de la communication au sein de la famille.

L'impact psychologique sur l'individu peut être influencé par des facteurs divers tels que : troubles de l'anxiété, incompréhension des informations médicales ou problèmes familiaux qui peuvent survenir à différents moments du



programme de surveillance oncogénétique personnalisée, au cours de l'évolution de l'histoire familiale (préparation de l'arbre génétique), durant la période d'attente du résultat de test, au moment de la découverte du résultat du test oncogénétique, lors du choix de la mise en œuvre des recommandations de prévention oncologique.

- ▶ **Le premier entretien psycho-oncologique** représente pour le psychologue une bonne opportunité de faire le point sur les motivations du sujet qui sous-tendent l'approche génétique. Le psychologue a l'occasion d'explorer la façon dont le sujet se représente le cancer, en particulier en relation à l'histoire souvent chargée de la famille à cet égard, de même que la façon dont l'information est perçue et assimilée par le sujet lors du premier entretien avec le généticien. L'entretien aborde ensuite, de manière à ce que le patient comprenne le risque, sa capacité à anticiper le résultat du test, son désir de transmettre l'information à sa famille, et, qui plus est, d'en discuter ouvertement avec elle. Elle mentionne les conséquences psychologiques de la situation à risque génétique, ainsi que les risques possibles de décompensation psychopathologique liée à cette situation.
- ▶ **Le deuxième entretien avec le psychologue dans le cadre du programme de surveillance oncologique personnalisé** - Si une mutation est identifiée et le sujet est appelé à prendre en compte les nombreuses possibilités de surveillance ou de chirurgie préventive, la consultation d'un psycho-oncologue est obligatoire dans le cas d'une prise de décision de la réalisation d'une mastectomie prophylactique et est fortement recommandée dans le cas d'une décision d'une ovariectomie prophylactique, par exemple, en permettant de soupeser les avantages et inconvénients de chaque option, de vérifier la capacité du



sujet à anticiper ses propres réactions face à différents scénarios possibles, et d'évoquer la situation psychologique par rapport à lui-même et à sa famille.

De fait, il convient aussi de prendre en considération toute la famille. Qui doit informer les autres membres de la famille, et qui doit les encourager à participer à ce processus ? Quel type de communication ou de relation pratiquer au sein de la famille ? Quelles sont les convictions et valeurs de la famille au regard des thèmes de la santé et des approches médicales, curatives et préventives ? Il existe tant de questions auxquelles toute personne saine de corps ou tout patient doit trouver, avec le psychologue, les réponses les plus adéquates pour lui comme pour sa famille. Il convient de porter une attention toute spéciale à la situation d'une expérience passée dans la famille face au cancer, de même qu'aux interactions avec les personnes qui prennent à cœur la souffrance induite par cette maladie.

Le partage ou la rétention d'informations concernant la santé, la maladie, la prédisposition génétique, peut parfois être sous-tendu par une sensation de mise sous pression de la part de membres de la famille face à la réalité de l'examen. L'état actuel de la santé des membres de la famille, de même que le statut des relations intrafamiliales (divorce, mariage, deuil) peut fournir des indications sur l'opportunité de réaliser le test, ou, inversement, de ménager une période de réflexion.

Le Programme de surveillance oncogénétique personnalisé s'inscrit dans un processus délicat dans la mesure où, d'une part, nous avons recueilli un ensemble d'informations complexes, des informations qui nécessitent une compréhension de la notion de risque, assorti de toutes ses implications difficiles, et d'autre part il constitue une



information sensible à la fois pour la personne sollicitant un consultant en oncogénétique et pour les proches de celle-ci.

Les réactions psychologiques observées sur le terrain de l'oncogénétique sont réparties, à l'instar d'autres champs de la psycho-oncologie, au sein d'une théorie de la continuité qui s'étend des réactions « normales », comme la tristesse ou l'anxiété latente, aux réactions de décompensation psychopathologique sévères, comme ce que serait un épisode de dépression structurelle ou une dépersonnalisation psychotique. En même temps, nous pouvons parler d'un certain nombre de réactions psychologiques fréquemment observées chez la personne qui adopte une approche oncogénétique : des pensées anxieuses relatives au cancer et au risque de cancer, avec des moments critiques (p. ex. lorsque la femme appelle sa mère après l'annonce du diagnostic du cancer), un sentiment de vulnérabilité (qui peut mener à une surestimation du risque personnel), la peur de la mort et des traitements anticancer agressifs (souvent par identification à des membres de la famille qui ont été traités ou qui ont succombé à un cancer du sein, de l'ovaire ou du côlon), un sentiment d'isolement et d'incompréhension de la part de proches qui peut induire un comportement de repli social et émotionnel, un sentiment de culpabilité d'avoir transmis la maladie, mais aussi la honte ou l'inquiétude, etc.

Il est essentiel de savoir identifier les états significatifs de la tristesse. En plus de la souffrance mentale, qui ne sera pas prise en considération si celle-ci a déjà été fait l'objet d'une évaluation antérieure, l'état de désespoir peut induire divers problèmes additionnels une fois que l'approche oncogénétique a été initiée : absence d'adhésion aux procédures de surveillance médicale, difficultés à prendre une



décision et à assumer le rôle de messenger au sein de sa propre famille.

L'approche multidisciplinaire proposée dans ce contexte vise à faciliter la compréhension du risque lié à la prédisposition génétique de même les possibilités de la gestion médicale de ce risque, sans générer d'anxiété inopportune. Les généticiens et les cliniciens transmettront les informations de manière progressive, sachant la difficulté qu'il y a de fournir des informations complexes dans un contexte émotionnellement chargé par l'existence dans l'histoire familiale ou personnelle.

Le but de cette communication est d'améliorer la perception du risque de développer la maladie ainsi que la connaissance des aspects génétiques importants dans ce contexte, sans aggraver le trouble émotionnel, en favorisant le choix clair entre les différentes options, par exemple celle de se décider à l'examen puis de surmonter les conséquences de la révélation.

Le modèle de prise de décision médicale basée sur l'information, partagée entre le clinicien et le patient, s'applique particulièrement dans ce contexte. Il répond en fait à une situation de choix entre plusieurs options : le choix de réaliser ou non un test génétique, de transmettre ou non l'information obtenue, que ce soit immédiatement ou plus tard, aux membres de la famille ; un choix qui, dans le fait, et il s'agit là indubitablement de l'une des situations de prise de décision les plus complexes qui soient, implique d'opter pour une simple surveillance ou pour une chirurgie de prévention dans le but de réduire le risque de développer un cancer. Par rapport à ces différents points, et notamment s'il existe une incertitude au niveau de la relation bénéfique/risque parmi toutes les alternatives dans la prise de décision, il est essentiel que le patient soit impliqué d'une manière directe, en l'aidant



à poser un éclairage sur ces valeurs et préférences après s’être assuré de sa bonne compréhension de la situation, et que le choix qui doit être fait l’est effectivement.

L’approche en oncogénétique se révèle par un processus multidisciplinaire qui réunit des généticiens, conseillers en génétique, oncologues, spécialistes cliniciens et psycho-oncologues afin de mieux répondre aux trois principales thématiques suivantes :

- ▶ instruction (besoin d’information),
- ▶ aide à la prise de décision et
- ▶ soutien psychologique (aide à l’adaptation)

Des échanges réguliers sur l’approche sont menés entre ces professionnels afin de permettre la collecte d’informations et la perception globale de la situation, et de mieux comprendre les attentes, valeurs, choix de consultants et éventuels écueils psychologiques.

Ce processus a pour objet de garantir une approche visant au respect du patient et à son autonomie dans sa prise de décision. Pour qu’elle soit acceptée, la sûreté de la surveillance doit être probante, de même que permettre une inhibition des effets secondaires, avec pour conséquence l’augmentation du taux de survie et/ou de la qualité de vie de la personne en question.

En *termes techniques*, cela signifie une réduction de la mortalité par détection précoce, l’effet thérapeutique le plus efficace étant la prévention.

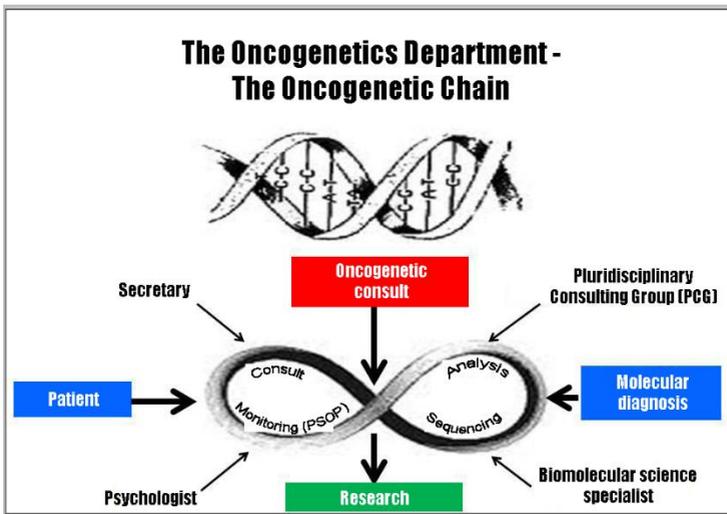
En *termes humains*, cela signifie que l’information telle que reçue par la personne détermine son adoption de ces comportements permettant une détection précoce de la maladie et une meilleure gestion des changements qu’elle



provoque dans la vie de la personne, et améliorant le plus possible la qualité de vie.

**DÉPARTEMENT D'ONCOGÉNÉTIQUE– CHAMP
 D'APPLICATION ET OBJECTIFS**

CHAMP D'APPLICATION – évaluation multidisciplinaire de patients et de leurs familles qui se caractérisent par un risque d'hérédité d'un cancer familial et qui sollicitent une investigation par examen diagnostique en génétique moléculaire.



OBJECTIFS



Co-funded by the
 Erasmus+ Programme
 of the European Union

The European Commission support for the production of this publication does not constitute an endorsement of the contents which reflects the views only of the authors, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein.

- ▶ Identification des groupes cibles de patients à risque (sein / ovaire, colorectal, glande endocrine), par le biais de réunions d'un Groupe Consultatif Multidisciplinaire (GCP).
- ▶ Consultation d'oncogénétique – formation approfondie de spécialistes dans le champ de l'oncogénétique.
- ▶ Examen diagnostique moléculaire - analyse en biologie moléculaire des facteurs de risque génétiques.
- ▶ Étude épidémiologique comparative des facteurs de risque de cancer dans la population roumaine.
- ▶ Mise en œuvre d'une surveillance oncogénétique de patients à risque et de leur famille, par le biais d'un **Programme de surveillance oncogénétique personnalisé (PSOP)**.

GRUPE CONSULTATIF MULTIDISCIPLINAIRE (GCP)

- ▶ Oncogénéticien
- ▶ Consultant en oncogénétique
- ▶ Généticien
- ▶ Psychologue
- ▶ Oncologue
- ▶ Gynécologue
- ▶ Gastro-entérologue
- ▶ Endocrinologue
- ▶ Épidémiologiste
- ▶ Chirurgien
- ▶ Spécialiste en radiologie et imagerie médicale
- ▶ Histopathologue
- ▶ Spécialiste en biologie moléculaire – en charge du diagnostic
- ▶ Spécialiste en bioéthique



BIBLIOGRAPHIE

Antoniou AC, Pharoah PPD, Smith P, Easton DE, The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer, *British Journal of Cancer*, 2004, 91, 1580 – 1590

Bignon Yves-Jean, 2015, Selected ethical issues in oncogenetics. *J Int Bioethique Ethique Sci.* 2015, 26(3):217-25, 271

Bignon Yves-Jean, *Oncogénétique*.

Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO classification of tumours of the digestive system. Fifth edition 2019

Cavaillé M, Bignon YJ, 2017, Cancer: carcinogenesis, oncogenetic. *Rev Prat.* 2017, 67(6):e263-e270

Clayton EW, Evans BJ, Hazel JW, Rothstein MA. The law of genetic privacy: applications, implications, and limitations, *Journal of Law and the Biosciences*, 2019, 6 (1): 1–36

Daly MB. A Family-Centered Model for Sharing Genetic Risk. *The Journal of Law, Medicine & Ethics* 2015, 43(3), 545-551

Ellard S, Emma L Baple EL, Berry I, Forrester N, ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification 2019. Association for Clinical Genomic Science, Recommendations ratified by ACGS Quality Subcommittee on 06.05.2019

King M.C., Marks J.H., Mandell J.B., for The New York Breast Cancer Study Group., Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003 Oct 24; 302(5645):643-646



Marroni F, Aretini P, D'Andrea E et al. Evaluation of widely used models for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations, *J Med Genet* 2004; 41:278–285

Michils G, Hollants S, Dehaspe L, et al. Molecular analysis of the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 using amplicon-based massive parallel pyrosequencing. *J Mol Diagn.* 2012; 14(6):623-30

Miguel A. Medina Pabón MA, Babiker HM. A Review Of Hereditary Colorectal Cancers. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health, 2019.

