

## Guide canadien de dépistage génétique des cancers à cellules rénales héréditaires

M. Neil Reaume, MD FRCPC;<sup>1</sup> Gail E. Graham, MD, MSc, FRCPC, FCCMG;<sup>2</sup> Eva Tomiak, MD, MSc, FRCPC, FCCMG;<sup>2</sup> Suzanne Kamel-Reid, PhD;<sup>3</sup> Michael A.S. Jewett, MD, FRCSC;<sup>4</sup> Georg A. Bjarnason, MD, FRCPC;<sup>5</sup> Normand Blais, MD, FRCPC;<sup>6</sup> Melanie Care, MSc, CCGC;<sup>7</sup> Darryl Drachenberg, MD, FRCSC;<sup>8</sup> Craig Gedye, MBChB, FRCAP, PhD;<sup>9</sup> Ronald Grant, MD, FRCPC;<sup>10</sup> Daniel Y.C. Heng, MD, FRCPC;<sup>11</sup> Anil Kapoor, MD, FRCSC;<sup>12</sup> Christian Kollmannsberger, MD, FRCPC;<sup>13</sup> Jean-Baptiste Lattouf, MD, FRCSC;<sup>14</sup> Eamonn R. Maher, MBChB, MD, MA, FRCP, FMedSci;<sup>15</sup> Arnim Pause, PhD;<sup>16</sup> Dean Ruether, MD, FRCPC;<sup>11</sup> Denis Soulieres, MD, FRCPC;<sup>6</sup> Simon Tanguay, MD, FRCSC;<sup>17</sup> Sandra Turcotte, PhD;<sup>18</sup> Philippe D. Violette, MD;<sup>19</sup> Lori Wood, MD, FRCPC;<sup>20</sup> Joan Basiuk, RN;<sup>21</sup> Stephen E. Pautler, MD, FRCSC;<sup>22</sup> for the Kidney Cancer Research Network of Canada

<sup>1</sup>Division of Medical Oncology, The Ottawa Hospital Cancer Centre and the University of Ottawa, Ottawa, ON; <sup>2</sup>Eastern Ontario Regional Genetics Program, Children's Hospital of Eastern Ontario and the University of Ottawa, Ottawa, ON; <sup>3</sup>Molecular Diagnostics, Department of Pathology, The University Health Network, University of Toronto, Toronto, ON; <sup>4</sup>Division of Urology, Departments of Surgical Oncology and Surgery, Princess Margaret Cancer Centre and the University Health Network, University of Toronto, Toronto, ON; <sup>5</sup>Division of Medical Oncology/Hematology, Sunnybrook Odette Cancer Centre, University of Toronto, Toronto, ON; <sup>6</sup>Division of Hematology/Oncology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC; <sup>7</sup>Fred A. Litwin Family Centre in Genetic Medicine, University Health Network & Mount Sinai Hospital, Toronto, ON; <sup>8</sup>Section of Urology, Department of Surgery, University of Manitoba, Winnipeg, MB; <sup>9</sup>Ontario Cancer Institute, Princess Margaret Cancer Centre and the University Health Network, Toronto, ON; <sup>10</sup>Division of Haematology/Oncology, Department of Pediatrics, University of Toronto, Toronto, ON; <sup>11</sup>Department of Medical Oncology, Tom Baker Cancer Center, and the University of Calgary, Calgary, AB; <sup>12</sup>McMaster Institute of Urology, Division of Urology, Department of Surgery, McMaster University, Hamilton, ON; <sup>13</sup>Division of Medical Oncology, British Columbia Cancer Agency-Vancouver Cancer Centre, and the University of British Columbia, Vancouver, BC; <sup>14</sup>Department of Surgery, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC; <sup>15</sup>Department of Medical Genetics, School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK; <sup>16</sup>Department of Biochemistry, McGill University, Montreal, QC; <sup>17</sup>Division of Urology, McGill University, Montreal, QC; <sup>18</sup>Department of Chemistry and Biochemistry, Université de Moncton, Moncton, NB; <sup>19</sup>Division of Urology, Department of Surgery, Western University, London, ON; <sup>20</sup>Division of Medical Oncology, Queen Elizabeth II Health Sciences Centre, Halifax, NS; <sup>21</sup>Kidney Cancer Research Network of Canada, Toronto, ON; <sup>22</sup>Division of Urology, Department of Surgery and Division of Surgical Oncology, Department of Oncology, Western University, London, ON

cf. article connexe à la page 324.

Pour citer cet article: *Canadian Urological Association Journal*, vol. 7, n<sup>os</sup> 9-10 (2013), p. 319-323. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.1496>. Publié en ligne en anglais le 7 octobre 2013.

### Résumé

**Contexte :** Le cancer à cellules rénales (CCR) héréditaire constitue un modèle idéal pour les tests génétiques germinaux. Nous proposons ici un guide propre à ce cancer renfermant des critères de renvoi aux spécialistes pour évaluation génétique.

**Méthode :** Une analyse documentaire et un examen des

principales ressources dans le domaine ont été effectués afin de recenser les guides et les déclarations de consensus existants. Des critères de renvoi aux spécialistes ont été définis par consensus d'experts.

**Résultats :** Les critères comprennent des caractéristiques applicables aux patients atteints d'un CCR (45 ans ou moins, tumeurs bilatérales ou multifocales, pathologies associées et diagnostic histologique indiquant un CCR autre qu'à cellules claires accompagné de caractéristiques inhabituelles) et aux patients qui sont ou non atteints d'un CCR, mais dont les antécédents familiaux comprennent des diagnostics cliniques ou génétiques particuliers.

**Conclusion :** Ce guide se veut une référence pratique propre au CCR qui aidera les prestataires de soins de santé ne possédant pas de connaissance approfondie de chaque syndrome du CCR héréditaire à détecter les patients susceptibles d'être porteurs de l'un de ces syndromes. Il aidera également les survivants du CCR et leurs proches à discuter avec les prestataires de soins de santé de la nécessité de consulter un spécialiste. Les critères se rapportent aux syndromes les plus répandus des tumeurs rénales héréditaires et ne sont ni exhaustifs, ni exclusifs. Il conviendrait d'en effectuer la validation prospective.

### Introduction

Le CCR se classe au huitième rang des cancers les plus fréquemment diagnostiqués au Canada<sup>1</sup>. On estime qu'en 2012, 5 600 nouveaux cas ont été détectés et 1 700 décès ont été causés par la maladie. En pratique, le CCR constitue un groupe hétérogène de cancers épithéliaux histologiquement distincts qui se déclarent dans le parenchyme rénal. Ce groupe comprend notamment le carcinome à cellules claires (70 %), papillaire (15 %) et chromophile (5 %), le cancer des tubes collecteurs, l'angiomyolipome et l'oncocytome<sup>2</sup>. À l'heure actuelle, les CCR semblent être majoritairement sporadiques et héréditaires dans 5 % à 8 % des cas. Il existe un certain

**Tableau 1. Syndromes du CCR héréditaire**

Syndrome génétique	Maladie de VHL	CCR papillaire héréditaire	Léiomyomatose héréditaire et CCR	BHD	Scélrose tubéreuse de Bourneville	Paragangliome/phéochromocytome héréditaire
Histologie	CCR à cellules claires	CCR papillaire de type 1	CCR papillaire de type 2	CCR chromophobe/oncocytaire	Épithéliale (divers) ou mésoenchymateuse (angiomyolipome)	CCR à cellules claires
Gène	<i>VHL</i>	<i>MET</i>	<i>FH</i>	<i>FLCN</i>	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	<i>SDHB</i> <i>SDHC</i> <i>SDHD</i>
Test germinal	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Organes touchés	Tumeurs rénales Hémangioblastomes du SNC Hémangiomes de la rétine Phéochromocytomes/paragangliomes surrenaliens Tumeurs neuroendocrines pancréatiques Tumeurs du sac endolymphatique Cystadénomes de l'épididyme Tumeurs du ligament large	Reins seulement	Léiomyomes cutanés Tumeurs rénales Léiomyomes utérins	Fibrofolliculomes cutanés Kystes pulmonaires Tumeurs rénales	Appareil cutané (adénomes sébacés, peau de chagrin) Hamartomes rétiens Lésions du SNC (tubers compris) Lésions cardiaques Tumeurs rénales Lésions dentaires/gingivales Kystes osseux	Phéochromocytomes/paragangliomes surrenaliens

VHL : maladie de von Hippel-Lindau ; BHD : syndrome de Birt-Hogg-Dubé ; SNC : système nerveux central.

nombre de syndromes bien définis de CCR héréditaire, chacun accompagné de son propre phénotype clinique et moléculaire (tableau 1).

Selon l'American Society of Clinical Oncology, l'utilité des tests génétiques germinaux est établie pour les personnes susceptibles de développer un cancer héréditaire, incluant notamment le cancer du sein, de l'ovaire ou du colon, sans toutefois être limité à ces types de cancer<sup>3</sup>. Ces tests, qui sont effectués sur des prélèvements non tumoraux (sang, salive, etc.), servent à déterminer la prédisposition génétique du patient à certains cancers. Aux fins du profilage génétique germinaux, le site tumoral idéal présente des mutations à haute pénétrance dont l'utilité clinique est double : elles éclairent le processus décisionnel clinique et facilitent la prévention ou l'atténuation des résultats cliniques indésirables.

Le CCR héréditaire constitue un modèle idéal pour les tests génétiques germinaux, car plusieurs des syndromes génétiques qui y sont liés ont une haute pénétrance du CCR, des programmes de surveillance du cancer bien établis, des algorithmes de traitement spécialisés (ex. : préservation des organes) et des occasions de conception rationnelle de médicaments.

Bien que de nombreux articles de revue des caractéristiques cliniques et génétiques des syndromes du CCR héréditaire aient été publiés récemment<sup>2, 4-8</sup>, la

plupart des recommandations qui en découlent à l'égard de l'évaluation génétique des patients sont d'ordre générique (ex. : jeune âge à l'apparition des symptômes, tumeurs bilatérales et antécédents familiaux) ou même absentes. En outre, les détails propres aux syndromes du CCR héréditaire y font souvent défaut, ce qui contraint l'utilisateur non renseigné à s'informer séparément de chaque syndrome. Nous estimons qu'un guide présentant une description simplifiée des critères de renvoi aux spécialistes pour évaluation génétique et relevant exclusivement du CCR héréditaire répond à un réel besoin.

Le guide proposé ici vise à promouvoir la réévaluation des pratiques actuelles de dépistage génétique germinaux du CCR héréditaire. Il définit les caractéristiques des personnes qui, dans l'ensemble de la population (sans distinction d'âge), présentent un risque de CCR héréditaire et devraient faire l'objet d'un renvoi aux spécialistes pour évaluation et consultation génétiques. Il s'adresse aux prestataires de soins de santé (médecins de premier recours, spécialistes [chirurgiens et médecins], conseillers en génétique, généticiens de laboratoire et généticiens médicaux), aux payeurs et aux patients (dont les survivants du CCR) et à leurs proches.

## Le CCR héréditaire

Nous décrivons ici les syndromes de CCR héréditaire les

plus répandus et leurs pathologies associées.

### Maladie de von Hippel-Lindau

Le plus répandu et le mieux connu des syndromes de CCR héréditaire est la maladie de von Hippel-Lindau (incidence : 1:30 000-40 000)<sup>9</sup>. Cette condition autosomique dominante est associée à la perte de fonction du gène suppresseur de tumeur *VHL*, ce qui stimule la prolifération cellulaire et l'angiogenèse. Les mutations ponctuelles et les délétions partielles et complètes font partie des mutations recensées. La maladie comprend des combinaisons d'hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) ou de la rétine, de phéochromocytomes, de CCR, de tumeurs du sac endolymphatique, de cystadénomes papillaires de l'épididyme, de tumeurs du ligament large et de tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Une tumeur du rein maligne (à cellules claires) se développe chez 35 % à 75 % des individus atteints (âge moyen au diagnostic : 40 ans). Ce syndrome s'assortit de recommandations efficaces et clairement définies de dépistage du cancer chez les porteurs dès l'âge de 2 ans<sup>10</sup>. Contrairement au CCR sporadique à cellules claires, mais à l'exemple d'autres syndromes de CCR héréditaire, les liens génotype-phénotype sont clairement établis pour cette maladie. Le risque de cancer peut donc varier entre les différentes familles. Le dépistage et la surveillance des personnes de familles présentant certains génotypes doivent donc être spécifiquement adaptés<sup>11</sup>.

### CCR papillaire héréditaire

Le CCR papillaire héréditaire est une affection autosomique dominante associée au proto-oncogène *MET*<sup>9</sup>, un récepteur tyrosine kinase dont la mutation germinale provoque l'autophosphorylation ainsi qu'une amplification de la signalisation en aval. Les patients atteints du CCR papillaire de type 1 présentent des tumeurs multiples ou bilatérales, des antécédents familiaux de CCR, ou les deux. Le risque métastatique est faible. La prise en charge comporte deux volets : surveillance pour les tumeurs de petite taille, intervention chirurgicale préservant le néphron pour les tumeurs plus importantes.

### Léiomyomatose héréditaire et CCR

Les porteurs de la léiomyomatose héréditaire et CCR présentent des mutations autosomiques dominantes du gène de la fumarate hydratase, lequel code une enzyme intervenant dans le cycle de l'acide citrique (cycle de Krebs)<sup>9</sup>. Ces mutations dérèglent le métabolisme cellulaire aérobie et anaérobie. Le diagnostic dermatologique clinique repose sur la présence soit de multiples

léiomyomes cutanés, soit d'une seule lésion, si le patient présente des antécédents familiaux de léiomyomes. Les léiomyomes utérins sont généralement nombreux et de grande taille (âge moyen au diagnostic : 20-35 ans). Les estimations de la pénétrance du CCR papillaire de type 2, qui varient considérablement, peuvent aller jusqu'à 50 %, mais tournent le plus souvent autour de 10 % à 20 %. Le CCR papillaire de type 2 est nettement plus agressif que celui de type 1. Il présente souvent une extension métastatique et une invasion locale rapides qui exigent une prise en charge chirurgicale beaucoup plus agressive.

### Syndrome de Birt-Hogg-Dubé

Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) est une condition autosomique dominante rare associée à la mutation du gène de la folliculine (*FLCN*), lequel produit une protéine du même nom intervenant dans les voies de signalisation AMPK et mTOR<sup>9</sup>. Ce syndrome se manifeste par trois symptômes cutanés : fibrofolliculomes, trichodiscomes et acrochordons. Seuls les fibrofolliculomes lui sont propres. Ceux-ci se forment généralement entre l'âge de 30 ans et de 50 ans. Des kystes pulmonaires et un pneumothorax peuvent apparaître chez 20 % des patients. Les porteurs de la maladie peuvent développer divers types de CCR, y compris des formes à histologie oncocytaire, chromophile et, plus rarement, papillaire et à cellules claires. Le risque métastatique est faible dans la plupart des cas. Généralement, la prise en charge comporte deux volets : surveillance pour les tumeurs de petite taille, intervention chirurgicale préservant le néphron pour les tumeurs plus importantes.

### Sclérose tubéreuse de Bourneville

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une condition autosomique dominante causée par des mutations et une perte de fonction des gènes *TSC1* et *TSC2*, lesquels codent des protéines d'inhibition de la croissance, soit l'hamartine et la tubérine, respectivement<sup>9</sup>. Cette perte de fonction accélère l'activité de mTOR. La maladie touche 1 : 5 800 naissances vivantes. Ses critères diagnostiques comprennent des symptômes cutanés (fibromes, plaques et naevi), des lésions de la rétine et du SNC et des tumeurs cardiaques et rénales. Seuls 2 % à 4 % des patients développent des tumeurs rénales. Celles-ci peuvent être soit épithéliales (kystes ou tumeurs de divers types), soit mésoenchymateuses (angiomyolipomes).

### Paragangliome/phéochromocytome héréditaire

Le paragangliome/phéochromocytome héréditaire est une affection autosomique dominante causée par des mutations des sous-unités du complexe succinate-

déshydrogénase (gènes *SDHB*, *SDHC* et *SDHD*), lequel code une enzyme intervenant dans le cycle de l'acide citrique (cycle de Krebs)<sup>9</sup>. Des tumeurs bénignes et malignes se forment dans le tissu nerveux autonome médullosurrénal (phéochromocytome) ou extrasurrénalien (paragangliome). Les porteurs de la maladie présentent un risque accru de CCR.

Sans constituer de syndrome, une série de translocations équilibrées du chromosome 3 modifiant l'expression des gènes sont associées au développement de CCR<sup>12</sup>. Le diagnostic de cette prédisposition s'effectue par caryotypage. Les gènes associés à cette prédisposition ne sont pas connus.

## Méthode

Une analyse documentaire a été effectuée dans la base de données MEDLINE (de 1946 à nos jours) afin de recenser les guides et les déclarations de consensus portant sur l'évaluation génétique du CCR ou des syndromes de CCR héréditaire les plus répandus. Nous avons employé les termes de recherche MeSH suivants : *renal cell carcinoma* (carcinome à cellules rénales), *renal neoplasms* (néoplasmes rénaux), *hereditary cancer* (cancer héréditaire), *von Hippel-Lindau Disease* (maladie de von Hippel-Lindau), *Leiomyomatosis* (léiomyomatose), *Tuberous Sclerosis* (sclérose tubéreuse de Bourneville), *guideline* (guide), *genetic screening* (dépistage génétique), *genetic testing* (tests génétiques), *Genetic Counseling* (consultation génétique) et *Genetic Predisposition to Disease* (prédisposition génétique aux maladies). Nous avons également employé les combinaisons lexicales et les termes de langage naturel suivants : *Hereditary renal* (rénal héréditaire), *familial renal* (rénal familial), *hereditary RCC* (CCR héréditaire), *familial RCC* (CCR familial), *Hereditary papillary* (papillaire héréditaire), *Birt-Hogg-Dubé syndrome* (syndrome de Birt-Hogg-Dubé), *genetic testing* (tests génétiques), *genetic screening* (dépistage génétique) et *genetic counselling* (consultation génétique). Seuls les résultats de langue anglaise ont été retenus.

Enfin, nous avons examiné les ressources en ligne de la National Guideline Clearinghouse, du National Comprehensive Care Network (guides), du Collège canadien des généticiens médicaux, de l'American College of Medical Geneticists and Genomics, de la National Society of Genetic Counselors, de l'Association canadienne des conseillers en génétique et de trois associations des urologues nationales et transnationales (Canada, Europe et États-Unis).

## Résultats

L'analyse documentaire n'a pas permis de découvrir de critères validés de renvoi aux spécialistes pour évaluation génétique applicables aux syndromes du CCR héréditaire. Le seul

guide recensé a été produit par les services de santé de l'Alberta. Il vise la détection des patients présentant un risque accru de mutation du gène *VHL* et se fonde sur une analyse documentaire et un rapport d'expert<sup>13</sup>.

Nos recommandations couvrent les syndromes du CCR héréditaire les plus répandus et dépassent donc ce cadre. Elles se fondent aussi sur une analyse documentaire et un consensus d'experts (tableau 2).

Le jeune âge à l'apparition des symptômes, la présence de tumeurs bilatérales ou multifocales et les antécédents familiaux sont des critères génériques indiquant la présence possible d'un syndrome de cancers héréditaires, tous organes confondus<sup>6</sup>. Dans le cas du CCR, la limite d'âge que nous avons retenue se fonde sur des données américaines récentes qui semblent établir que l'âge moyen à la manifestation du CCR héréditaire est de 37 ans ; 70 % des tumeurs du CCR héréditaire sont comprises dans le décile inférieur ( $\leq 45$  ans) de l'ensemble des tumeurs du CCR<sup>14</sup>. Il a été démontré que les antécédents familiaux constituaient un facteur de risque relatif de 2,2 dans le cas du CCR<sup>15</sup>. Les autres critères correspondent aux caractéristiques documentées de syndromes particuliers de cancers héréditaires.

## Discussion

Ce guide se veut une référence pratique propre au CCR qui permettra aux prestataires de soins de santé ne possédant pas de connaissance approfondie de chaque syndrome du CCR héréditaire de détecter les patients susceptibles d'être porteurs de l'un de ces syndromes. Il aidera également les survivants du CCR à discuter avec les prestataires de soins de santé de la nécessité de consulter un spécialiste.

Les critères se rapportent aux syndromes de tumeurs rénales héréditaires les plus répandus et ne sont ni exhaustifs, ni exclusifs. En sont notamment exclus les critères de renvoi aux spécialistes applicables aux patients qui présentent des tumeurs rénales qui font partie de familles où d'autres syndromes bien établis de prédisposition au cancer héréditaire ont été identifiés, tel que le syndrome de Lynch (tumeurs urothéliales du tract supérieur). Ces familles sont déjà visées par des critères bien établis de renvoi aux spécialistes pour évaluation génétique<sup>16</sup>.

Comme pour le phéochromocytome, il est possible que la prévalence du CCR héréditaire soit sous-estimée, plus particulièrement dans les cas non syndromiques causés par des mutations à basse pénétrance<sup>17</sup>. Des formes de CCR rares et nouvelles pourraient également constituer des cas héréditaires de la maladie<sup>18</sup>.

La détection des cas héréditaires de CCR a pour avantage d'éclairer la prise en charge médicale des patients touchés. En outre, elle aboutit souvent au diagnostic d'une prédisposition héréditaire chez des proches asymptomatiques auxquels une surveillance peut dès lors être offerte avant l'apparition du cancer<sup>19, 20</sup>. Nous

espérons que ce guide, en plus de permettre la détection des syndromes de prédisposition au cancer chez les patients ayant reçu un diagnostic de CCR, attirera l'attention sur le risque de CCR des patients atteints de pathologies associées non urologiques (dermatologiques ou respiratoires, par exemple)<sup>8, 21</sup>.

Malheureusement, la détection d'un syndrome du CCR héréditaire peut avoir des effets néfastes<sup>3</sup>, notamment un stress psychologique dû à la prise de conscience, par les patients et par leurs proches, du risque accru qu'ils encourent du point de vue de la santé et des préoccupations au sujet de la discrimination en matière d'emploi et d'assurance, de la stigmatisation et de la confidentialité.

L'évaluation génétique peut s'effectuer dans une clinique de génétique où travaillent des généticiens médicaux et des conseillers en génétique qualifiés, ou suivre un modèle équivalent prévoyant l'intervention de personnel convenablement formé qui présentera aux patients les avantages et les inconvénients des tests génétiques et les aidera à prendre une décision éclairée<sup>22</sup>. Nous estimons que les conseillers en génétique devraient faire partie intégrante des programmes de soins aux personnes atteintes de cancer et que la question des facteurs génétiques devrait être abordée au cours de la discussion pluridisciplinaire engagée au sujet de chaque patient.

Ce document visait à définir les critères de détection des patients susceptibles de développer un CCR héréditaire. Il ne formule aucune recommandation à l'égard des méthodes ni des plateformes de test génétique. Les tests germinaux sont offerts dans un nombre limité de laboratoires au Canada ; ils sont plus faciles d'accès aux États-Unis<sup>23</sup>. Notons par ailleurs que les mutations des formes tant sporadiques qu'héréditaires des syndromes du CCR sont difficiles à détecter. En effet, contrairement aux mutations oncogènes conservées à points chauds d'autres cancers (ex. : *BRAF*<sup>V600E</sup> pour les mélanomes), les mutations causant une perte de fonction sont dispersées parmi tous les gènes suppresseurs de tumeur concernés. Les plateformes de séquençage numérique du génome complet de nouvelle génération commencent à peine à influencer la pratique clinique. Les plateformes de séquençage de nouvelle génération, qui utilisent des techniques multiplexes et les « pooled barcodes », pourraient permettre un séquençage ciblé en profondeur, ce qui permettrait alors une meilleure évaluation des changements génotypiques à un coût moins élevé que le séquençage classique par la méthode de Sanger<sup>24</sup>.

Ce guide a pour limite de ne pas traiter la question du rapport avantages-coûts du dépistage génétique pour chacun des syndromes. Le coût supplémentaire des consultations génétiques et le coût plus élevé de la

surveillance du cancer chez les patients touchés et leurs proches pourraient contrebalancer les coûts engendrés par le diagnostic tardif des cancers héréditaires, tant sur le plan des soins qu'à l'égard de la morbidité et de la mortalité.

**Tableau 2. Critères de renvoi aux spécialistes pour évaluation génétique des patients présentant des tumeurs rénales**

1. Patients présentant toute tumeur rénale (bénigne ou maligne) ET n'importe laquelle des caractéristiques suivantes :
  - a. **Bilatéralité** ou **multifocalité**
  - b. **Jeune âge à l'apparition des symptômes** (≤ 45 ans)
  - c. **Parent au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>e</sup> degré** présentant toute tumeur rénale
  - d. Antécédents de **pneumothorax\***
  - e. L'un des **symptômes dermatologiques** suivants :
    - i. Léiomyomes cutanés\*
    - ii. Fibrofolliculomes/trichodisomes cutanés\*
  - f. L'une des **tumeurs associées** suivantes :
    - i. Phéochromocytome/paragangliome\*
    - ii. Hémangioblastome de la rétine, du tronc cérébral, du cervelet ou de la moelle épinière\*
    - iii. Jeune âge à l'apparition de fibromes utérins multiples (< 30 ans)\*
  - g. Lymphangiomyomatose\*
  - h. Épilepsie infantile\*  
(\* ou parent au 1<sup>er</sup> degré atteint du même trouble)
2. Patients présentant un carcinome **autre qu'à cellules claires** accompagné de caractéristiques inhabituelles (ex. : tumeurs chromophobes, oncocytaires ou hybrides)
3. Patients atteints ou non d'un CCR et dont un parent a fait l'objet d'un **diagnostic clinique ou génétique** connu de l'une des maladies suivantes :
  - a. Syndrome de von Hippel-Lindau
  - b. Maladie de Birt-Hogg-Dubé
  - c. Léiomyomatose héréditaire et CCR
  - d. CCR papillaire héréditaire
  - e. Paragangliome/phéochromocytome héréditaire
  - f. Sclérose tubéreuse de Bourneville

## Conclusion

Les critères présentés ici devront être validés. Le nouveau Système d'information canadien sur le cancer du rein, aux fins duquel les données de tous les patients chez lesquels un CCR a été diagnostiqué sont en train d'être recueillies dans 13 centres participants, pourrait permettre de former une cohorte de validation.

L'équipe de l'Initiative de recherche génétique du Réseau canadien de recherche en cancer du rein examinera ce guide au moins tous les deux ans.

**Remerciements** : En janvier 2013, dans le cadre du Forum canadien sur le cancer du rein du Réseau canadien de recherche en cancer du rein, ce guide a été présenté pour examen par les personnes suivantes : Laurie Ailles, Vickie Baracos, Naveen Basappa, Joan Basiuk, Georg Bjarnason, Peter Black, Normand Blais, Rodney Breau, James Brugarolas, Ilias Cagiannos, Christina Canil, Melanie Care, Patrick Cheung, Darrel Drachenberg, Craig Earle, Tony Finelli, Marg Fitch, Craig Gedye, Nicole Giroux, Ronald Grant, Wendella Hamilton, Daniel Heng, Jennifer Jones, Anil Kapoor, Jennifer Knox, Christian Kollmannsberger, Nils Kroeger, Kelly Lane, Jean-Batiste Lattouf, Laura Legere, Zhihui (Amy) Liu, Eamonn Maher,

Deb Maskens, Andrew Matthew, Ron Moore, Scott North, Michael Organ, Arnim Pause, Edith Pituskin, Nick Power, Mary-Lynn Reardon, M. Neil Reaume, Ricardo Rendon, Julie Ring, Dean Ruether, Paul Shay, Alan So, Denis Soulieres, Camilla Tajzler, Simon Tanguay, Gerald Todd, Tran Truong, Sandra Turcotte, Philippe Violette, Wally Vogel, Andrew Weller, Nicole White, Lori Wood, George Yousef et Pawel Zalewski.

Ce document a été lu et approuvé par l'Association canadienne du cancer du rein, un groupe d'entraide et de revendication dirigé par des patients.

Les auteurs remercient Andrew Steinmetz et les Services de bibliothèque de l'Hôpital d'Ottawa de l'aide qu'ils leur ont apportée aux fins de l'analyse documentaire.

Le Réseau canadien de recherche en cancer du rein reçoit des subventions de l'Association canadienne du cancer du rein et de la Fondation canadienne du rein ainsi qu'une Subvention Catalyseur pour la formation de réseaux des Instituts de recherche en santé du Canada.

**Déclaration de conflit d'intérêts :** Les D<sup>rs</sup> Reaume, Heng, Kollmannsberger, Grant, Wood, Tomiak, Graham et Gedye et M<sup>mes</sup> Basiuk, Care et Turcotte ne déclarent aucun conflit d'intérêts. Le D<sup>r</sup> Drachenberg a participé à des conseils consultatifs pour Astellas et Janssen et donné des conférences pour Amgen et Actavis (nouvelle identité de Watson). Il a également agi à titre de chercheur dans le cadre d'essais cliniques organisés par Action cancer Manitoba. Le D<sup>r</sup> Kapoor est membre du bureau des conférenciers de Pfizer Oncologie et de Novartis Oncologie. Le D<sup>r</sup> Kassouf siège au conseil consultatif d'Amgen et d'Astellas, sociétés pour lesquelles il agit aussi à titre de conférencier. Ces sociétés lui versent également des subventions et des honoraires. Il participe depuis deux ans à des essais cliniques non rémunérés.

16. Weissman SM, Burt R, Church J, et al. Identification of individuals at risk for Lynch syndrome using targeted evaluations and genetic testing: National Society of Genetic Counselors and the Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer joint practice guideline. *J Genet Couns* 2012;21:484-93. <http://dx.doi.org/10.1007/s10897-011-9465-7>
17. Jafri M, Maher ER. The genetics of pheochromocytoma: using clinical features to guide genetic testing. *Eur J Endocrinol* 2012;166:151-8. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-11-0497>
18. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009;22:S2-S23. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2009.70>
19. Wilding A, Ingham SL, Lalloo F, et al. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study. *J Med Genet* 2012;49:264-9. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100562>
20. Bradley S, Dumas N, Ludman M, et al. Hereditary renal cell carcinoma associated with von Hippel-Lindau disease: a description of a Nova Scotia cohort. *Can Urol Assoc J* 2009;3:32-6.
21. Gunji Y, Akiyoshi T, Sato T, et al. Mutations of the Birt Hogg Dube gene in patients with multiple lung cysts and recurrent pneumothorax. *J Med Genet* 2007;44:588-93. <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2007.049874>
22. Canadian Association of Genetic Counsellors. [www.cagc-accg.ca](http://www.cagc-accg.ca). Accessed September 12, 2013.
23. Genetic Testing Registry. [www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/lab](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests/lab). Accessed September 12, 2013.
24. Biesecker LG, Burke W, Kohane I, et al. Next-generation sequencing in the clinic: are we ready? *Nat Rev Genet* 2012;13:818-24. <http://dx.doi.org/10.1038/nrg3357>

Correspondence: Dr. M. Neil Reaume, Division of Medical Oncology, The Ottawa Hospital cancer Centre, Ottawa, ON K1H8L6; [nreaume@ottawahospital.on.ca](mailto:nreaume@ottawahospital.on.ca)

Traduction financée par le  
gouvernement du Canada



## Bibliographie

1. Canadian Cancer Society: Canadian Cancer Statistics 2012. Toronto, Canadian Cancer Society; 2012.
2. Linehan WM, Pinto PA, Bratslavsky G, et al. Hereditary kidney cancer: unique opportunity for disease-based therapy. *Cancer* 2009;115:2252-61. <http://dx.doi.org/10.1002/ncr.24230>
3. Robson ME, Storm CD, Weitzel J, et al. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 2010;28:893-901. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.27.0660>
4. Axwijk PH, Kluijft I, de Jong D, et al. Hereditary causes of kidney tumours. *Eur J Clin Invest* 2010;40:433-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02270.x>
5. Kiuru M, Kujala M, Aittomaki K. Inherited forms of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93:103-11.
6. Zbar B, Glenn G, Merino M, et al. Familial renal carcinoma: clinical evaluation, clinical subtypes and risk of renal carcinoma development. *J Urol* 2007;177:461-5; discussion 465. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2006.09.037>
7. Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, et al. Hereditary renal cancer syndromes: an update of a systematic review. *Eur Urol* 2010;58:701-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.08.031>
8. Ferzli PG, Millett CR, Newman MD, et al. The dermatologist's guide to hereditary syndromes with renal tumors. *Cutis* 2008;81:41-8.
9. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, et al. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2008;38:1-93. <http://dx.doi.org/10.1093/jncimonographs/lgn001>
10. The VHL Family Alliance. [www.vhl.org](http://www.vhl.org). Accessed September 12, 2013.
11. Ong KR, Woodward ER, Killick P, et al. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 2007;28:143-9. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.20385>
12. Woodward ER, Skytte AB, Cruger DG, et al. Population-based survey of cancer risks in chromosome 3 translocation carriers. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:52-8. <http://dx.doi.org/10.1002/gcc.20718>
13. Alberta Health Services. *Renal Cell Carcinoma and Genetic Testing*. Alberta Health Services; 2011. <http://www.albertahealthservices.ca/hp/lf-hp-cancer-guide-gu005-rcc-genetic-testing.pdf>. Accessed September 11, 2013.
14. Shuch B, Vourganti S, Middleton L, et al. Defining early-onset kidney cancer: Implications for genetic counseling. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 6):abstract 342.
15. Clague J, Lin J, Cassidy A, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:801-7. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0601>