

Prédispositions au cancer du sein, au-delà de BRCA1 et BRCA2 : le gène TP53

O. Caron (Comité de génétique, institut Gustave-Roussy, Villejuif).

Dans environ 10 % des cas de cancer du sein, une histoire familiale de cancer du sein est retrouvée. Certaines s'expliquent par une mutation constitutionnelle de BRCA1 (*BR*east *C*Ancer *g*ene 1) ou de BRCA2. D'autres gènes sont plus rarement impliqués, comme TP53 ou CDH1.

Considéré lors de son identification comme le "gardien du génome", le gène TP53 est fréquemment muté somatiquement dans la majorité des cancers. Une mutation constitutionnelle a été identifiée dans environ 200 familles en France. Les manifestations de cette mutation constituent le syndrome de Li-Fraumeni (LFS) [figure, p. 28]. La transmission est autosomique dominante.



L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Situation familiale évocatrice

Critères diagnostiques de Chompret

Grâce à ces critères diagnostiques, la probabilité d'identifier une mutation est de 20 à 30 % (1).

Patient avec tumeur du spectre étroit LFS, diagnostiquée avant 46 ans :

- Sarcome des tissus mous ou osseux
- Tumeur cérébrale
- Cancer du sein préménopausique
- Corticosurrénalome
- Leucémie
- Carcinome pulmonaire bronchiolo-alvéolaire

ET

- Patient ayant au moins 1 parent du premier au deuxième degré atteint d'une tumeur du spectre LFS diagnostiqué avant 56 ans (hormis cancer du sein si cas index atteint de cancer du sein)

OU

- Patient atteint de tumeurs multiples dont 2 appartiennent au spectre LFS (cancers du sein multiples exclus) ; au moins 1 étant diagnostiquée avant 46 ans

OU

Quelle que soit l'histoire familiale, patient avec :

- Corticosurrénalome
- Tumeur des plexus choroïdes

LFS : syndrome de Li-Fraumeni.

Cancer du sein diagnostiqué avant 35 ans, sans histoire familiale

La probabilité d'identifier une mutation est faible, inférieure à 5 %. En raison de l'impact psychologique de l'évocation de cette prédisposition, l'indication d'analyse de TP53 n'est pas systématique. Elle pourrait cependant être discutée, notamment devant des formes inhabituelles (triple-positif).

Risques de cancer en cas de mutation

Les chiffres disponibles dans la littérature ne reflètent que la fréquence des cancers dans les populations adressées (ce qui constitue un biais majeur de recrutement).

- Risque de cancer au cours de la vie élevé : 90 % à 75 ans pour les femmes, 70 % pour les hommes.
- Environ 15 % des tumeurs sont diagnostiquées chez des mineurs. Risque de cancer du sein supérieur à 50 %, âge moyen de 30 ans (2).
- Grande variabilité inter- et intrafamiliale dans les localisations tumorales.

Prise en charge des risques (3)

- Dès 20 ans : palpation mammaire semestrielle et IRM mammaire bilatérale annuelle avec injection.
- Examen clinique annuel (notamment neurologique).
- Participation à des études cliniques d'évaluation de pratiques de surveillance, incluant notamment l'IRM du corps entier, conseillée.

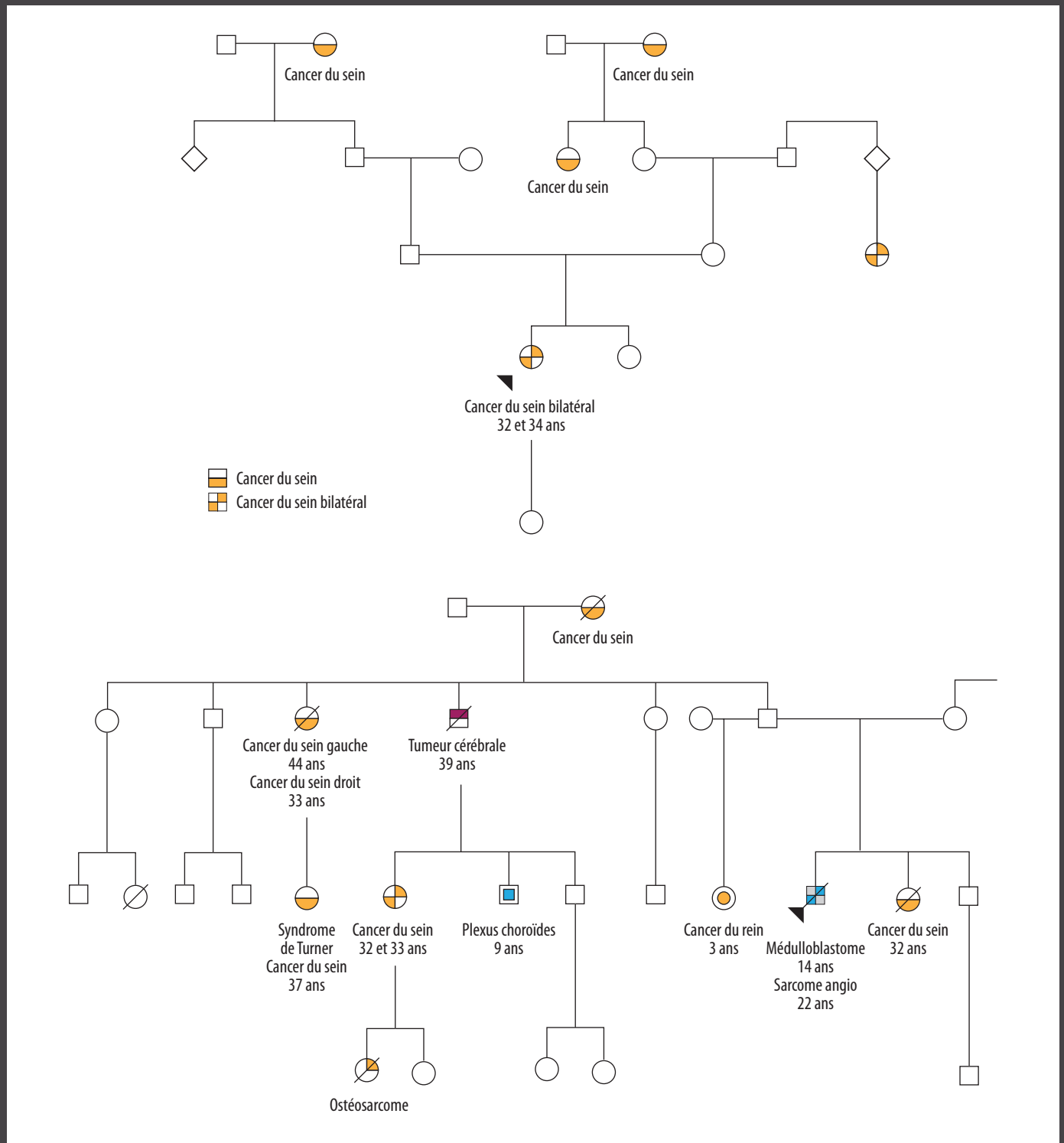
Une précaution, l'exposition aux radiations ionisantes

Des observations cliniques et précliniques font suspecter une radiosensibilité particulière. Il est d'usage, selon les possibilités, de privilégier une alternative thérapeutique à la radiothérapie et d'éviter les examens irradiants dans la surveillance (4).

Un impact psychologique majeur

Les contours flous du spectre tumoral et la multiplicité des organes potentiellement à risque rendent complexe la prise en charge psychologique de ces familles. L'indication d'analyse du gène TP53 ne doit être retenue qu'après une information claire et adaptée, idéalement en milieu spécialisé.

Figure. Grande variabilité d'expression des mutations constitutionnelles de TP53.



Références bibliographiques

1. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li-Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009;27(26):e108-9.
2. Masciari S, Dillon DA, Rath M et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(3):1125-30.
3. Frebourg T, Abel A, Bonaiti-Pellie C et al. [Li-Fraumeni syndrome: update, new data and guidelines for clinical management]. *Bull Cancer* 2001;88(6):581-7.
4. Heymann S, Delalogue S, Rahal A et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol* 2010;5:104.