

Prédispositions au cancer du sein, au-delà de BRCA1 et BRCA2 : les mutations germinales de CDH1

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

CDH1 code pour une protéine d'adhésion, la E-cadhérine. Dans les cancers du sein, l'absence de cette protéine, mise en évidence par immunohistochimie (IHC), oriente vers une origine lobulaire du cancer.

Des mutations constitutionnelles de ce gène ont été localisées initialement dans des familles dont plusieurs membres ont présenté, jeunes, des cas de cancer de l'estomac à cellules dissociées (type diffus/linite gastrique) [figure 1, p. 30] (1). Le pronostic de ces cancers est sombre, avec une survie de 10 % à 5 ans.

Secondairement, un surrisque de cancer du sein, spécifiquement de forme lobulaire (CLI), a été mis en évidence (figure 2, p. 30). Des mutations de ce gène ont été retrouvées dans des familles sans antécédents évidents de cancer de l'estomac (2). En France, en 2013, on décompte 50 familles porteuses d'une mutation de CDH1.



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

Situations évocatrices (3)

Dans certaines situations, le risque de cancer est particulièrement significatif :

- au moins 2 cas de cancer gastrique de type diffus avérés chez des parents du premier ou du deuxième degré, dont 1 cas diagnostiqué avant 50 ans ;
- au moins 3 cas de cancer gastrique de type diffus avérés chez des parents du premier ou du deuxième degré, quel que soit leur âge au diagnostic ;
- tout cancer gastrique de type diffus diagnostiqué avant 40, voire 45 ans, quelle que soit l'histoire familiale ;
- association d'un cancer gastrique (ou colique) de type diffus et d'un CLI chez un même individu ou chez 2 apparentés au premier ou au second degré ;
- 2 cas de CLI documentés chez des apparentés proches. En cas d'analyse préalable de BRCA1-BRCA2, il est nécessaire de discuter l'indication du gène avec la patiente avant de réaliser l'analyse ;
- peu d'intérêt de l'analyse du gène chez des cas de CLI avec histoire familiale de cancer du sein non CLI ;
- un antécédent personnel ou familial de fente palatine peut être un argument mineur en faveur d'une mutation ;
- l'extinction tumorale de CDH1 en IHC n'est pas un élément orientant vers une mutation constitutionnelle.

Références bibliographiques

1. Guilford P, Hopkins J, Harraway J et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392(6674):402-5.
2. Xie ZM, Li LS, Laquet C et al. Germline mutations of the E-cadherin gene in families with inherited invasive lobular breast carcinoma but no diffuse gastric cancer. *Cancer* 2011;117(14):3112-7.
3. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42

Risques de cancer chez les sujets porteurs

Le risque de cancer du sein chez les patients porteurs est de 20 à 40 %, avec une moyenne d'âge de 50 ans.

Leur risque de cancer de l'estomac à cellules dissociées est de moins de 70 %, avec une moyenne d'âge de 40 ans.

Prise en charge des risques

- Risque sénologique :
 - dès 30 ans, palpation semestrielle des seins, IRM mammaire annuelle ;
 - dès 35 ans, ajout d'une mammographie annuelle.
- Risque gastrique :
 - Faible efficacité de la surveillance gastrique : chromoendoscopie tous les 6 à 12 mois en attendant la décision opératoire (4).
 - Gastrectomie prophylactique à discuter dès l'âge de 20 à 30 ans : de manière presque systématique, des microfoyers invasifs sont retrouvés sur la pièce opératoire (5).

new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet* 2004;41(7):508-17.

4. Shaw D, Blair V, Framp A et al. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut* 2005;54(4):461-8.

5. Norton JA, Ham CM, Van Dam J et al. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg* 2007;245:873-9.

Figure 1. Aspect histologique des cancers gastriques à cellules dissociées (A), très proche de celui des CLI (B).
Cellules "en bague à chaton" (C).

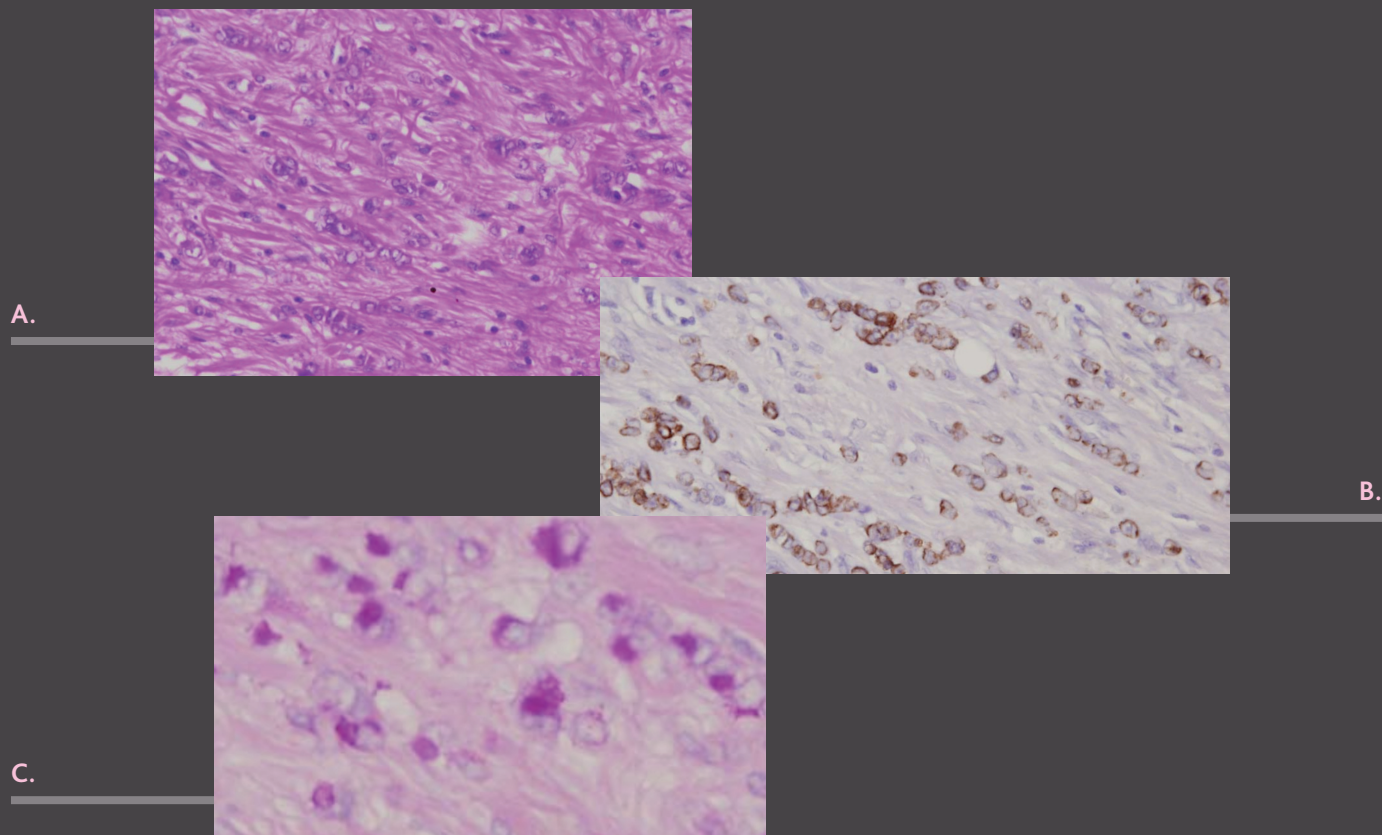


Figure 2. Arbre généalogique d'une famille avec mutation de CDH1.

