

# Hérédité du cancer du sein : place du médecin généraliste ?

Anne De Leener

## Hereditary breast cancer: role of the general practitioners

Breast cancer occurs in 12% of the female population. In most of the case this affection is sporadic, heredity plays a role in 10-15% of the cases. In certain personal or familial situations, a genetic analysis can be proposed to the patients after genetic counselling. When a germline mutation is found in a family, a predictive genetic testing can be proposed to "at risk" relatives to take preventive measures. General practitioners, caretaker of the familial history, plays an important role in the follow-up and support, as in the information's transmission in the family.

### KEY WORDS

Breast, cancer, heredity, syndrome, HBOC

**Le cancer du sein touche une femme sur neuf en Belgique. Si chez la majorité des patientes il s'agit d'une affection sporadique, l'hérédité joue un rôle dans 10% à 15% des cas. Dans certaines situations personnelles ou familiales, une analyse génétique peut être proposée aux patient(e)s lors d'une consultation d'oncogénétique. Lorsqu'une mutation germinale est mise en évidence dans une famille, une analyse prédictive peut être proposée aux apparenté(e)s à risque afin de prendre des mesures préventives. Le médecin généraliste, gardien de l'histoire familiale, joue un rôle fondamental tant dans la prise en charge que dans la transmission de l'information à la famille.**

Le cancer du sein touche une femme sur neuf en Belgique (1) et dans le monde (2). La grande majorité des cancers mammaires sont sporadiques, liés à de multiples facteurs intrinsèques (sexe, âge, lésions mammaires bénignes et densité mammaire, climat hormonal, ethnie etc) et extrinsèques (style de vie, alimentation, traitement hormonal, radiations ionisantes etc) (3). Néanmoins l'histoire familiale et donc le terrain génétique est un facteur important à prendre en considération. Une mutation germinale (présente dans toutes les cellules de l'individu y compris ses gamètes) est retrouvée chez environ 10% des patientes, les chiffres variant d'une étude à l'autre. Ces mutations à pénétrance modérée ou haute sont principalement retrouvées dans des gènes dits « suppresseurs de tumeurs » et confèrent un risque accru au développement de cancers, entre autre du sein. En fonction de l'âge, du type histologique et/ou de l'histoire familiale, différents syndromes peuvent être évoqués.

## LE SYNDROME SEIN-OVAIRE

Responsable de la majorité (entre 65 et 80%) des cas de cancers du sein et/ou ovaire héréditaires, le syndrome sein-ovaire (*Hereditary Breast Ovarian Cancer*) est lié à la présence d'une mutation germinale dans le gène *BRCA1* ou *BRCA2*. Ces gènes suppresseurs de tumeurs sont impliqués dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologue (4). Les mutations inactivatrices germinales des gènes *BRCA1* et *BRCA2* se transmettent de manière autosomique dominante (risque de 50% de transmission dans la descendance et ce, à chaque grossesse). Les mutations

inactivatrices du gène *BRCA1* augmentent fortement le risque de développer un cancer du sein (70% au lieu de 12% pour la population générale) mais également de l'ovaire (40% au lieu de 1 à 1,5% pour la population générale) (5). Ces risques semblent moins élevés chez les patientes porteuses d'une mutation inactivatrice dans le gène *BRCA2* (50% pour le cancer du sein, et 16% pour le cancer de l'ovaire) (5). Des risques modérés de développer d'autres cancers sont également notés, principalement chez les patient(e)s porteurs d'une mutation dans le gène *BRCA2* (6). Parmi ces risques modérés on note le cancer du sein et de la prostate chez l'homme, mais également un risque de cancer du pancréas, du côlon ou de mélanome pour les deux sexes (6). De plus, des facteurs génétiques faibles ou modérés modifient la pénétrance des mutations chez les personnes porteuses.

En ce qui concerne les histoires familiales de cancers du sein, une mutation germinale des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* est retrouvée dans 40 à 60% des familles avec prédisposition héréditaire au cancer du sein sans cancer de l'ovaire selon les études. En fonction de l'histoire personnelle ou familiale des patientes, une consultation en oncogénétique peut être proposée (7).

#### PRISE EN CHARGE DES PATIENTES PORTEUSES D'UNE MUTATION DU GÈNE *BRCA1* / *BRCA2*

Pour le haut risque de développer un cancer du sein, une prise en charge sénologique spécifique (de « Femme à Risque ou FAR ») est proposée. Il est recommandé de débuter le suivi mammaire à l'âge de 20 ans (examen clinique des seins annuel par le gynécologue référent), d'ajouter une échographie annuelle (à partir de 25 ans) puis une IRM annuelle (à 30 ans) et finalement une mammographie annuelle (non indiquée avant 30 ans, à considérer avec prudence entre 30 et 40 ans, il est recommandé habituellement le recours à un seul cliché à partir de 35 ans puis une mammographie annuelle à partir de 40 ans) (7,8). Ces examens sont actuellement décalés sur l'année. En ce qui concerne le risque de cancer de l'ovaire, aucune étude de dépistage préventif (suivi échographique et/ou du CA.125) n'a montré de bénéfice en terme de mortalité (9), raison pour laquelle une annexectomie (ovariectomie avec salpingectomie) bilatérale est recommandée entre 35 et 40 ans au plus tard chez toute femme porteuse d'une mutation dans le gène *BRCA1*, lorsque le désir d'enfant est complété. Ce geste chirurgical peut être reporté à 45-50 ans au plus tard chez les patientes porteuses d'une

mutation dans le gène *BRCA2*(10). Si la chirurgie préventive n'est pas lourde, le résultat est une privation hormonale de la patiente aboutissant à une ménopause précoce. Actuellement, il semble qu'un traitement hormonal de substitution administré temporairement post chirurgie n'est pas contre indiqué chez une patiente porteuse d'une mutation dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* sous réserve qu'elle n'a pas développé de cancer du sein (11,12).

## PROTÉINES IMPLIQUÉES DANS LA VOIE DE L'ANÉMIE DE FANCONI

La protéine *BRCA2*, également connue sous le nom de *FANCD1*, est impliquée dans la voie de signalisation de l'anémie de Fanconi. Des mutations bialléliques du gène *BRCA2* sont responsables de cette affection récessive rare, associant malformations congénitales, anomalies hématologiques et susceptibilité accrue au développement de cancers. L'étude des autres gènes impliqués dans cette voie de réparation de l'ADN a permis de mettre en évidence un risque accru de développer des cancers chez les parents hétérozygotes des enfants atteints.

### 1. *PALB2*

Depuis les premières publications en 2007, le gène codant pour la protéine *PALB2*, partenaire et localisateur de *BRCA2*, a clairement été impliqué dans un risque accru de cancer du sein (13). Les patientes porteuses d'une mutation germinale hétérozygote ont un risque estimé entre 33 et 58% de développer un cancer du sein, et ce risque est fonction des antécédents familiaux (composante familiale résiduelle)<sup>14</sup>. Une anticipation (risque accru de génération en génération) est notée. Si un risque accru de cancer du pancréas et du sein ou de la prostate chez l'homme (5) semble maintenant bien établi, un doute persiste par rapport au cancer de l'ovaire.

### 2. *CHEK2*

La protéine *CHEK2* joue un rôle fondamental dans la régulation du cycle cellulaire et dans la réparation de l'ADN. Le variant c.1100delC a été étudié dans différentes populations et le risque de cancer du sein, modérément augmenté, semble établi raison pour laquelle le dépistage de ce variant est effectué en routine (5). L'impact de ce variant sur le risque de cancer dépend des autres facteurs personnels, familiaux et environnementaux, à prendre en

considération au moment de déterminer le suivi à mettre en place chez une femme porteuse. De ce fait, le dépistage prédictif chez les apparenté(e)s asymptomatiques n'est pas systématiquement réalisé.

### 3. ATM

Les mutations bialléliques du gène ATM sont responsables de l'Ataxie Téléangiectasie se caractérisant par le développement chez l'enfant d'une ataxie cérébelleuse, une immunodéficience, un vieillissement prématuré et un risque accru de développer différentes tumeurs (15). Les mères de ces enfants, porteuses hétérozygotes d'une mutation dans le gène ATM, ont un risque accru de développer un cancer du sein raison pour laquelle un suivi de femme à risque leur est proposé (16). Le dépistage des mutations du gène ATM n'est pas encore effectué de manière systématique dans les cohortes de patientes avec histoire familiale de cancer du sein, mais les études des panels de gènes permettront de mieux préciser la pénétrance et l'incidence des mutations dans cette population.

## AUTRES PRÉDISPOSITIONS HÉRÉDITAIRES AU CANCER DU SEIN

### TP53 et le syndrome de Li-Fraumeni

Les mutations du gène suppresseur de tumeur TP53 sont responsables du syndrome de Li-Fraumeni, associé à un risque très accru de développer des cancers, souvent radio-induits, apparaissant parfois dès la petite enfance (principalement sarcome, leucémie). La présence de cancers rares tels qu'un corticosurrénalome doit également faire évoquer cette maladie dans une famille (17). Bien que la prévalence des mutations soit très faible, ce gène est maintenant inclus, depuis mars 2016 en Belgique, dans les panels de gènes effectués en routine dans le cadre d'histoire personnelle et/ou familiale de cancer du sein. Il est important de détecter les patientes porteuses, afin d'éviter toute radiothérapie vu le risque élevé de cancers radio-induits (5,16).

### Implication du gène CDH1 dans le risque de cancer du sein

Le gène CDH1 code pour la E-cadhérine. Les mutations germinales sont responsables d'un haut risque de cancer gastrique diffus avec cellules en bague à chignon (risque entre 67 à 83% sur toute la vie) (18). Les patientes porteuses d'une mutation

ont également un risque élevé (entre 40 et 56%) de développer un carcinome lobulaire mammaire, raison pour lesquelles un suivi « à risque » doit être proposé (5).

### Le gène PTEN et le syndrome de Cowden

Les mutations germinales dans le gène suppresseur de tumeur PTEN sont responsables du syndrome de Cowden, caractérisé par le développement de multiples hamartomes avec un haut risque tumeurs bénignes (polypose hamartomateuse) ou malignes de la thyroïde (10% de risque sur toute la vie), du sein (risque de 50%), de l'endomètre (risque de 5-10%) (19). Une macrocéphalie est retrouvée fréquemment. Il existe une grande variabilité inter individuelle, les mutations étant également retrouvées chez les patients atteints d'autisme avec macrocéphalie (20).

### Le gène STK11 et le syndrome de Peutz-Jeghers

Le syndrome de Peutz-Jeghers se caractérise par le développement de lésions cutanées pigmentées et d'une polypose hamartomateuse. En plus du risque élevé de cancers digestifs (estomac, grêle, côlon), il existe une augmentation de risque de cancer du sein, du pancréas, de l'ovaire, de l'utérus (col utérin inclus), du poumon, et des testicules. Le risque cumulé de développer un cancer est de 85% sur toute la vie.

Si jusqu'à présent les gènes n'étaient étudiés qu'en fonction d'un phénotype particulier (analyse des gènes BRCA1 et BRCA2 dans le cadre d'une histoire compatible avec un syndrome sein-ovaire par exemple) l'analyse en routine de panels de gènes permettra à l'avenir de déterminer avec plus de précision l'incidence et la pénétrance des mutations retrouvées dans les différents gènes étudiés (5).

## RÔLE DE LA CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE

Avec l'implémentation en clinique de panels de gènes, le nombre de patientes atteintes de « cancers du sein familiaux » chez lesquelles aucune mutation n'est mise en évidence va probablement diminuer, permettant aux patientes et à leur famille une prise en charge adaptée. De plus, le partage des données scientifiques permettra de déterminer l'incidence des mutations dans ces gènes récemment impliqués et de mieux préciser le risque oncologique associé.

Dès lors, il est fondamental pour les patientes et leur famille qu'une analyse génétique soit proposée. Pour qu'une analyse génétique soit prescrite, une consultation d'oncogénétique est recommandée (7).

## QUI RÉFÉRER À UNE CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE ?

Les critères belges actuels pour réaliser une recherche de mutation germinale dans le cadre de cancers indiquent qu'une analyse peut être réalisée si la probabilité de trouver une mutation dépasse 10% (7) par exemple lorsqu'une patiente présente un cancer du sein avant 36 ans (quel que soit le type de cancer), ou avant 50 ans (si la lésion est dite « triple négative », sans expression des récepteurs aux œstrogènes, à la progestérone et sans amplification de l'oncogène HER2), ou en cas de cancer du sein bilatéral (le premier avant 50 ans). De plus, lorsque l'histoire familiale évoque un risque héréditaire au développement de cancer de l'ovaire, du sein, de la prostate, du pancréas et/ou du côlon, une consultation d'oncogénétique est recommandée (7).

## PLACE DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE ?

Le médecin généraliste connaissant souvent l'histoire familiale, il est un des référents privilégiés. En cas de doute, plusieurs algorithmes sont disponibles afin de déterminer si une consultation d'oncogénétique est recommandée (critères d'Eisinger et score de Manchester entre autre) (21). La consultation d'oncogénétique s'effectue en deux ou trois visites. Lors de la première visite (également appelée pré-test), un arbre génétique est réalisé (recueil des informations oncologiques disponibles, ou autre histoire médicale relevante, chez la patiente (cas index) et ses apparentés sur

trois générations), afin de déterminer si l'histoire personnelle et/ou familiale est suggestive d'un risque héréditaire au développement de cancers.

Une analyse génétique peut, dans certains cas, être proposée, après signature d'un consentement éclairé et information précise sur les moyens de préventions disponibles, le cas échéant. Le résultat de ces analyses confidentielles est remis au patient, puis à ses médecins, lors d'une consultation spécifique. Si une mutation est découverte chez un cas index, il sera fondamental que les apparenté(e)s à risque d'avoir hérité la même mutation soient également référé(e)s en consultation d'oncogénétique afin de pouvoir bénéficier d'une prise en charge prédictive adéquate (à l'âge adulte, sauf lorsqu'une prise en charge médicale est nécessaire dans l'enfance). Le médecin généraliste peut intervenir tout au long du processus, que ce soit pour le recueil de l'histoire familiale, faire le relais de l'information, orchestrer la prise en charge prédictive (22). De plus, il peut participer aux études de ségrégation familiale en proposant et expliquant les tests aux personnes ne pouvant pas se déplacer à une consultation de génétique, ou encore, dans certaines situations, en remettant le résultat prescrit par le généticien.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Devant toute suspicion de prédisposition héréditaire au développement de cancer une consultation d'oncogénétique est recommandée. Le résultat des analyses prescrites par un généticien est transmis confidentiellement au patient mais le médecin généraliste, référent privilégié pour la prise en charge préventive et l'information à la famille, est impliqué dans toutes les étapes du processus.

## RÉFÉRENCES

1. Ferlay J. *et al.* Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-592.
2. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet* 2017; 389: 1134-1150.
3. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Menopausal Rev* 2015; 3: 196-202.
4. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 2016; 12: 68-78.
5. van Marcke C, De Leener A, Berlière M, Vikkula M, Duhoux FP. Routine use of gene panel testing in hereditary breast cancer should be performed with caution. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 108: 33-39.
6. Stuckey AR, Onstad MA. Hereditary breast cancer: an update on risk assessment and genetic testing in 2015. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 161-165.
7. Gillet P, Moens M. *Tests oncogénétiques et suivi des femmes atteintes d'une forme héréditaire de cancer du sein ou de l'ovaire, d'un syndrome de Li-Fraumeni ou d'un syndrome de Cowden.* KCE Report 2015; 236B.
8. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. *Haute Autorité de Santé* 2014.
9. Kauff ND *et al.* Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609-1615.
10. Manchanda R, Legood R, Pearce L, Menon U. Defining the risk threshold for risk reducing salpingo-oophorectomy for ovarian cancer prevention in low risk postmenopausal women. *Gyneco Oncol* 2015; 139: 487-494.
11. Gabriel CA *et al.* Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Fam Cancer* 2009; 8: 23-28.
12. Armstrong K. Hormone Replacement Therapy and Life Expectancy After Prophylactic Oophorectomy in Women With BRCA1/2 Mutations: A Decision Analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1045-1054.
13. Damiola F *et al.* Mutation analysis of PALB2 gene in French breast cancer families. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154: 463-471.
14. Antoniou AC *et al.* Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014; 371: 497-506.
15. Guleria A, Chandna S. ATM kinase: Much more than a DNA damage responsive protein. *DNA Repair (Amst)* 2016; 39: 1-20.
16. Daly MB *et al.* Genetic / Familial High-Risk Assessment : Breast and Ovarian , Version 2 . 2015 Featured Updates to the NCCN Guidelines. NCCN Guidel. *Insights* 2017; 15: 9-20.
17. Sorrell AD, Espenschied CR, Culver JO, Weitzel JN. Tumor Protein p53 (TP53) Testing and Li-Fraumeni Syndrome. *Mol Diagn Ther* 2013; 17: 31-47.
18. Hansford S. *et al.* Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome. *JAMA Oncol* 2015; 1: 23.
19. Apostolou P, Fostira F. Hereditary Breast Cancer: The Era of New Susceptibility Genes. *Bio-med Res Int* 2013; 1-11.
20. McBride KL *et al.* Confirmation study of PTEN mutations among individuals with autism or developmental delays/mental retardation and macrocephaly. *Autism Res* 2010; 3: 137-141.
21. Bonaiti B, Alarcon F, Pennec S, Andrieu N, Stoppa-lyonnet D. Synthèse Nouveau système de score pour le diagnostic des prédispositions aux cancers du sein et de l'ovaire. 2011; 98, 779-795.
22. Julian-Reynier C. *et al.* General Practitioners and Breast Surgeons in France, Germany, Netherlands and the UK show variable breast cancer risk communication profiles. *BMC Cancer* 2015; 15, 243.

## CORRESPONDANCE

Dr. ANNE DE LEENER

Centre de Génétique Humaine  
Cliniques universitaires Saint-Luc  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles