

## Prédisposition liée à une mutation constitutionnelle des gènes MMR

### 1. Etat des connaissances

#### **1. 1. Risque de cancer du sein (CS) associé aux gènes MMR**

Les études estimant le risque de CS chez les femmes porteuses de mutations d'un des gènes MMR rapportent un risque proche du risque en population générale.

Cependant ces estimations, bien que nombreuses, restent imprécises par manque de puissance des études publiées. Les risques calculés peuvent être biaisés en raison de la méthodologie employée. Il n'existe pas d'estimation gène par gène car les données collectées sont insuffisantes.

De plus, les études réalisées ont concerné des femmes porteuses de mutation d'un des gènes MMR dans le cadre d'un syndrome de Lynch sans données disponibles pour des analyses réalisées en dehors de ce contexte.

#### **1. 2. Risque de cancer de l'ovaire (CO) associé aux gènes MMR**

Les études estimant le risque de CO chez les femmes porteuses de mutations des gènes MMR rapportent un risque élevé (risque cumulé à 80 ans de 8 à 15% avec des variations selon le gène muté selon Bonadona *et al.* 2011) similaire à celui observé chez les femmes porteuses de mutations sur le gène *BRCA2*. L'âge moyen au diagnostic de ces cancers est de 45 ans. Il y a très fréquemment une composante endométrioïde.

Ces études ont été réalisées selon une méthodologie adaptée et sont de puissance suffisante pour considérer le niveau de risque rapporté comme informatif. Les données concernant *MSH6* et *PMS2* portent cependant sur des effectifs plus faibles et sont donc moins informatives.

Ces études ont concerné des femmes porteuses de mutation d'un des gènes MMR dans le cadre d'un syndrome de Lynch, sans données disponibles pour des analyses réalisées en dehors de ce contexte.

#### **1. 3. Risques des autres cancers du spectre du syndrome de Lynch**

Les études estimant les risques de cancers du spectre de Lynch (digestif et endométrial principalement) chez les personnes porteuses de mutations des gènes MMR rapportent un risque très élevé.

Ces études ont été réalisées selon une méthodologie adaptée et sont de puissance suffisante pour considérer le niveau de risque rapporté comme informatif.

Ces études ont concerné des femmes porteuses de mutation des gènes MMR dans le cadre d'un syndrome de Lynch, sans données disponibles pour des analyses réalisées en dehors de ce contexte.

En conséquence en l'état des connaissances et des données actuellement disponibles, il est établi que :

#### **Pour le risque de cancer du sein :**

- Il n'existe aucune donnée sur le risque de CS chez les femmes porteuses d'une mutation d'un gène MMR en dehors d'un syndrome de Lynch.

#### **Pour le risque de cancer de l'ovaire :**

- Le niveau de risque de CO chez les femmes porteuses d'une mutation d'un des gènes MMR est élevé, dans le cadre d'un syndrome de Lynch similaire à celui observé chez les femmes porteuses de mutations sur le gène *BRCA2*

- Il n'existe aucune donnée sur le risque de CO chez les femmes porteuses d'une mutation d'un gène MMR dans les familles de type « sein seul ».

**Pour les risques des autres cancers du spectre Lynch :**

- Il n'existe aucune donnée sur les autres risques de cancer du spectre Lynch chez personnes porteuses d'une mutation d'un gène MMR dans les familles de type « sein seul »

**2. Avis concernant l'inclusion des gènes MMR dans le panel HBOC**

En l'état actuel des connaissances, aucune donnée n'est disponible sur le niveau de risque de CS et de CO chez des femmes porteuses d'une mutation d'un des gènes MMR dans le cadre d'une analyse dans un contexte familial de cancer du sein sans cancer de l'ovaire (syndrome « sein seul »).

Le risque de CO est considéré comme élevé chez les femmes porteuses d'une mutation d'un des gènes MMR dans le cadre d'une analyse dans un contexte familial de cancer du sein et cancer de l'ovaire, ou dans un contexte familial de cancers de l'ovaire seuls.

**En raison d'une utilité clinique reconnue pour la prise en charge du risque de cancer de l'ovaire, les gènes MMR sont inclus dans le panel de gènes HBOC lorsqu'il existe un cancer de l'ovaire dans la famille.**

**Par ailleurs compte tenu de la fréquence non négligeable du syndrome de Lynch, de sa présentation phénotypique hétérogène, les gènes MMR sont également inclus dans le panel de gène HBOC « sein seul ».**

**3. Recommandations**

**3.1. Indications d'analyse des gènes MMR**

L'analyse des gènes MMR est réalisée dans un contexte personnel et/ou familial compatible avec un syndrome de Lynch (ou syndrome HNPCC) c'est-à-dire la présence d'un cancer de l'ovaire chez le cas index ou à défaut dans sa famille. Compte-tenu de la fréquence élevée des mutations des gènes MMR en population, de l'hétérogénéité de la présentation clinique et de l'existence de recommandations de prise en charge, il est convenu d'étendre leur analyse aux familles « sein seul »

Les tests génétiques chez les apparentés peuvent être réalisés car le statut porteur/non porteur de la mutation est jugé suffisamment discriminant pour le risque de CO et les autres risques de cancers du spectre Lynch pour identifier deux groupes à risque distincts justifiant de prises en charge différentes. **En revanche le test ciblé ne permet pas de discriminer un groupe à plus haut risque de cancer du sein.**

Pour rappel, l'analyse des gènes MMR reste recommandée pour les indications habituelles en présence d'un contexte personnel ou familial évocateur de syndrome de Lynch. Il est souligné l'importance de réaliser des analyses somatiques (instabilité des microsatellites et/ou immunohistochimie) chez les patientes vues en consultation d'oncogénétique pour un syndrome

prédisposant aux cancers de l'ovaire en particulier pour les tumeurs ayant une composante endométrioïde.

### **3.2 Conduite à tenir chez une personne porteuse d'une mutation d'un des gènes MMR dans un contexte HBOC**

Si la mutation du gène MMR a été identifiée lors d'une analyse en panel de gènes dans un contexte HBOC, au moment de l'annonce d'un résultat positif chez un cas index, il est recommandé :

- \* de ré-interroger systématiquement sur l'histoire familiale à la recherche d'éventuels antécédents familiaux de cancers ou tumeurs bénignes du spectre de Lynch.
- \* de faire réaliser un bilan de référence par coloscopie *avec coloration à l'indigo-carmin* chez le cas index et ses apparentés porteurs pour les personnes âgées de plus de 20-25 ans, afin de préciser le contexte familial, et de ne pas méconnaître une lésion détectable.

### **3.3 Prise en charge du risque de cancer du spectre de Lynch (colon/endomètre/ovaire) des personnes identifiées porteuses de la mutation familiale du gène MMR**

- Si contexte personnel ou familial en faveur d'un syndrome de Lynch :
  - \* Le risque de cancer colique, endométrial, ovarien, et des autres cancers du spectre est estimé et nécessite une surveillance selon les référentiels habituels.
- En l'absence d'arguments personnels ou familiaux en faveur d'un syndrome de Lynch (famille « sein seul » sans autre cancer du spectre):
  - \* Le risque de cancer colique n'est pas connu dans ce contexte et de fait le bénéfice de la surveillance digestive n'est pas établi. Néanmoins, en raison de l'efficacité diagnostique et préventive démontrée de la coloscopie sur le risque de cancer colorectal, l'intérêt d'une surveillance par coloscopie avec coloration à l'indigo carmin tous les 2 ans doit être abordé avec la personne. Les informations concernant la balance bénéfique / risque jugée favorable doivent lui être transmises.
  - \* Le risque pour les autres cancers du spectre en particulier gynécologiques (endomètre et ovaire) n'est pas connu dans ce contexte. Une surveillance endométriale annuelle par échographie peut être mise en place comme dans le syndrome de Lynch en raison de sa simplicité et de son innocuité. Les connaissances sont trop limitées pour recommander systématiquement une hystérectomie et/ou une annexectomie prophylactiques: cet acte, et son âge de réalisation, peuvent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée. Tous ces points doivent être abordés avec la personne. Les informations concernant la balance bénéfique / risque jugée favorable doivent lui être transmises.

Ces recommandations de suivi devront faire l'objet d'une mise à jour régulière en fonction des connaissances et d'éventuels nouveaux évènements personnels ou familiaux.

### **3.4. Prise en charge mammaire des femmes identifiées porteuses d'une mutation d'un gène MMR dans un contexte HBOC**

Prise en charge mammaire des femmes selon l'histoire familiale de CS dans le cadre du référentiel HAS 2014 sans tenir compte du résultat des tests génétiques MMR.

#### **4. Perspectives**

- \* Inclusion dans Tumospéc pour estimation du risque dans les familles HBOC en particulier sein/seul et gène par gène.
- \* Inclusion des familles mutées dans OFELY, évaluation des risques de cancers rares du spectre.
- \* Importance de la veille scientifique et bibliographique en particulier pour les familles *PMS2/MSH6*.

Groupe génétique et cancer