

## Prédisposition liée à une mutation constitutionnelle du gène *STK11*

### 1. Etat des connaissances

#### **1. 1. Risque de cancer du sein (CS) associé au gène *STK11***

Les études estimant le risque de CS chez les femmes porteuses de mutations du gène *STK11* rapportent un risque très élevé (risque relatif RR de 15 [7,6 -27] dans Giardiello et al 2000 , et risque cumulé à 70 ans 45% [27-68] dans Hearle et al. 2006).

Toutefois, ces estimations peuvent être surestimées (car biaisées en raison de la méthodologie employée non adaptée) et les études réalisées ont concerné des femmes porteuses de mutation du gène *STK11* dans le cadre d'un syndrome de Peutz Jeghers (PJS) sans données disponibles pour des indications d'analyse du gène *STK11* en dehors de ce contexte.

Au total : le niveau de risque de CS ne peut pas être défini avec certitude dans un contexte HBOC.

A noter le fait que les mutations délétères du gène *STK11* sont très exceptionnellement identifiées dans ce contexte.

#### **1. 2. Risque de cancer de l'ovaire (CO) associé au gène *STK11***

Les études estimant le risque de CO chez les femmes porteuses de mutations du gène *STK11* rapportent un risque très élevé (RR=27 [7,3-68] et risque cumulé à 21% dans Giardiello et al 2000) et rapportent des types histologiques particuliers (tumeurs de Sertoli).

Toutefois, ces estimations peuvent être surestimées (car biaisées en raison de la méthodologie employée non adaptée) et les études réalisées ont concerné des femmes porteuses de mutation du gène *STK11* dans le cadre d'un PJS sans données disponibles pour des indications d'analyse du gène *STK11* en dehors de ce contexte.

Au total : le niveau de risque de CO ne peut pas être défini avec certitude dans un contexte HBOC

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

- le niveau de risque de cancer du sein et de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation du gène *STK11*, dans un contexte de PJS reste imprécis même si l'on peut considérer qu'il pourrait être plus élevé que celui de la population générale.
- Il n'existe aucune donnée sur le risque de CS et de CO chez les femmes porteuses d'une mutation du gène *STK11* en dehors d'une symptomatologie personnelle évocatrice de syndrome de Peutz Jeghers

### **2. Avis concernant l'inclusion du gène *STK11* dans le panel HBOC**

En l'état actuel des connaissances, concernant les femmes chez lesquelles serait identifiée une mutation du gène *STK11* dans le cadre d'une analyse génétique pour un syndrome HBOC, aucune donnée n'est disponible sur le niveau de risque de CS et CO chez des femmes sans PJS associé.

**En l'absence d'utilité clinique reconnue dans un contexte HBOC, le gène *STK11* n'est pas inclus dans le panel de gènes HBOC.** L'analyse du gène *STK11* reste restreinte aux indications habituelles évocatrices d'un syndrome de Peutz Jeghers.

### **3. Conduite à tenir chez une femme porteuse d'une mutation du gène *STK11* identifiée avant la publication des recommandations** (projet pilote d'analyse en panel de gènes de HBOC ou autre) :

Si la mutation *STK11* a été identifiée lors d'une analyse en panel de gènes dans un contexte HBOC, il est recommandé de rechercher des signes évocateurs de syndrome de Peutz Jeghers (PJS) :

\* Interrogatoire et examen clinique à la recherche de signes cliniques évocateurs de PJS (lentiginose, antécédents d'occlusions...)

\* Explorations digestives en milieu spécialisé systématique : coloscopie, fibroscopie et exploration du grêle. A répéter selon les constatations [avis d'expert].

➤ Si symptomatologie évocatrice de syndrome de Peutz Jeghers:

\* La prise en charge mammaire et ovarienne s'appuie sur le référentiel spécifique PJS.

\* Prise en charge des autres risques de cancers selon le référentiel spécifique PJS.

\* Tests génétiques ciblés possibles dans la famille.

➤ Si aucun signe clinique n'évoque le syndrome de Peutz Jeghers :

\* Prise en charge mammaire selon l'histoire familiale de CS dans le cadre du référentiel HAS 2014

\* Prise en charge ovarienne selon l'histoire familiale éventuelle de CO après avis RCP.

\* Non réalisation ou arrêt des tests génétiques ciblés dans la famille

### **4. Autres préconisations et perspectives**

\* Pas de test constitutionnel chez les patients chez qui aurait été identifiée une mutation somatique du gène *STK11*.

\* Inclusion dans le programme de recherche « Tumospéc » pour approfondir l'estimation des risques de cancer dans les familles HBOC.

\* Recensement des cas français (et si possible européens, internationaux) de PJS pour estimer de façon non biaisée le risque de cancer du sein et de l'ovaire dans les familles de PJS

\* Importance de la veille bibliographique.