

Prédisposition liée à une mutation constitutionnelle du gène TP53

Il est recommandé de ne pas employer le terme « syndrome de Li Fraumeni » en dehors des situations répondant aux critères de Chompret 2015.

1. Etat des connaissances

La fréquence des mutations *TP53* en situation HBOC est très inférieure aux situations répondant aux critères de Chompret. Sur les études de panels, on rapporte :

Auteur	Année	Journal	nb sujets	Population	TP53	Fréquence mutation
Walsh	2006	JAMA	300	HBOC	3	1,00%
Castéra	2014	Eur J Hum Genet	708	HBOC	4	0,6%
LaDuca	2014	Genet Med	874	K sein	4	0,5%
Tung	2015	Cancer	1781	consécutifs	2	0,1%
Tung	2015	Cancer	377	High risk	1	0,3%
Couch	2015	J Clin Oncol	1823	K sein triple nég	1	0,1%
Schroeder	2015	Br Canc Res T	620	High risk	1	0,16%
Slavin	2015	Front Onc	348	HBOC	3	0,86%
Thompson	2015	J Clin Oncol	2000	HBOC	5	0,25%
Pinto	2016	Br Canc Res T	80	HBOC	1	1,3%
Kraus	2016	Int J Cancer	581	High risk	2	0,3%
Eliade	2016	Oncotarget	583	HBOC	2	0,3%
Bunelle	2016	J Genet Cons	136	HBOC	2	1,5%
Lin	2016	Oncotarget	133	High risk	2	1,5%
Kwong	2016	J Mol Diag	948	HBOC	5	0,53%
Li	2016	Cancer Genetics	684	HBOC	6	0,8%
Norquist	2016	JAMA Oncol	1915	K ovaire	6	0,31%
Couch	2017	JAMA Oncol	58788	K sein consécutifs	91	0,15%
Buys	2017	Cancer	35409	K sein consécutifs	61	0,17%

1. 1. Risque de cancer du sein (CS) associé au gène *TP53*

Les études estimant le risque de CS chez les femmes porteuses de mutations du gène *TP53* rapportent un risque très élevé selon la définition du référentiel HAS 2014.

Toutefois, peu d'études sont disponibles et leurs estimations restent imprécises et peuvent être surestimées, car biaisées en raison de la méthodologie employée non adaptée*. Notamment, l'étude de Mai et al (Cancer 2016) relate un risque absolu de CS à 70 ans de 85%, mais sans tenir compte du biais de recrutement des 107 familles de l'étude.

L'estimation la plus adaptée dans des familles HBOC est un risque relatif proche de 4 (3,76 [1,25-24]), calculé par une analyse de ségrégation dans 4 familles avec mutation de *TP53* issues d'une série de 684 cas index consécutifs HBOC. (Li 2016)

**notamment l'inclusion des personnes cas-index et/ou la non correction du biais de recensement de familles comportant un nombre important de CS.*

1. 2. Risque de cancer de l'ovaire (CO) associé au gène TP53

Aucune estimation informative de risque disponible.

1. 3. Risque de cancer du sein chez l'homme

Aucun cas de cancer du sein masculin rapporté.

1. 4. Autres risques de cancer

Dans le contexte spécifique de familles HBOC, les risques d'autres cancers n'ont pas été évalués dans cette expertise.

En conséquence, il est établi que le niveau de risque de CS chez les femmes porteuses d'une mutation du gène TP53 est considéré comme « très élevé » selon la terminologie du référentiel HAS 2014.

2. Avis concernant l'inclusion du gène TP53 dans le panel HBOC

En l'état actuel des connaissances, il existe un risque **très élevé** de CS chez les femmes qui seraient identifiées porteuses d'une mutation du gène TP53 dans le cadre d'une analyse pour un syndrome HBOC.

En raison d'une utilité clinique reconnue dans un contexte HBOC, le gène TP53 est inclus dans le panel de gènes HBOC.

3. Recommandations

3.1. Indications d'analyse du gène TP53

L'analyse du gène TP53 est réalisée devant tout contexte personnel ou familial de CS évocateur d'un syndrome HBOC chez les femmes cas-index.

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 CS pour identifier deux groupes de femmes justifiant de prises en charge différentes (cf. ci-dessous 3.2 et 3.3).

3.2. Prise en charge mammaire des femmes identifiées porteuses de la mutation familiale du gène TP53

La prise en charge des femmes reconnues porteuses d'une mutation du gène TP53 doit comporter une IRM mammaire annuelle dès l'âge de 20 ans +/- échographie mammaire, sans restriction de durée.

En raison de la radiosensibilité conférée par la mutation, la mammographie systématique n'est pas recommandée.

La mastectomie prophylactique bilatérale est une alternative au dépistage, après discussion en RCP.

**notamment l'inclusion des personnes cas-index et/ou la non correction du biais de recensement de familles comportant un nombre important de CS.*

3.3. Prise en charge mammaire des femmes identifiées non porteuses de la mutation familiale du gène *TP53*

Dépistage organisé du cancer du sein correspondant à celui réalisé en population générale.

3.4. Prise en charge ovarienne des femmes identifiées porteuses de la mutation familiale du gène *TP53*

Aucune recommandation de prise en charge ovarienne, à adapter à l'histoire familiale éventuelle de CO et, dans ce cas-là, après avis RCP.

3.5. Prise en charge des autres risques

Dans le contexte spécifique de famille HBOC, les risques d'autres cancers n'ayant pas été évalués, aucune recommandation supplémentaire n'est formulée. Les recommandations de prise en charge spécifique d'autres organes relèvent du Groupe Li Fraumeni.

4. Autres préconisations et perspectives

- * Estimation des risques de cancer par organe dans la série de familles françaises *TP53*.
- * Inclusion dans le programme de recherche « Tumospec » pour approfondir l'estimation des risques de cancer dans les familles HBOC.
- * Importance de la veille bibliographique.

**notamment l'inclusion des personnes cas-index et/ou la non correction du biais de recensement de familles comportant un nombre important de CS.*