

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

### 1. Etat des connaissances

Les mutations constitutionnelles de *NBN* sont rares, dans les populations atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire.

1 <sup>er</sup> auteur	Année	Journal	nb sujets	Type	Mutation <i>NBN</i>	Fréquence
Bernards	2016	Gynecol Oncol	47	Ovaire < 40	1	2,1%
Bunnell	2016	J Genet Couns	136	HBOC	1	0,7%
Castéra	2014	Eur J Hum Genet	708	HBOC	3 + 2 affectant potentiellement l'épissage	0,4%
Couch	2015	JCO	1824	TNBC consécutifs	1	0,05%
Kraus	2016	Int J Canc	581	High risk	6	1%
Kurian	2014	JCO	198	Panel InVitae	2 (dont 1 porteur autre mutation)	1%
Lin	2016	Oncotarget	133	High risk	0	0,0%
Norquist	2016	JAMA Oncol	1915	Ovaire	9	0,4%
Ramus	2015	JNCI	3248	ovaire	9 (8/3439 témoins)	0,3%
Schroeder	2015	Br Ca Res T	620	HBOC	2	0,3%
Slavin	2015	Front Onco	348	High risk	4	1,1%
Thompson	2015	JCO	2000	HBOC	2	0,1%
Tung	2015	Cancer	1781	consécutifs	3 (dont 1 porteur mutation BRCA2)	0,2%
Tung	2015	Cancer	377	High risk	1 (porteur de mutation ATM)	0,2%
Walsh	2011	PNAS	360	Ovaire	1	0,2%

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

Le risque de CS a été évalué à partir de 10 études cas (cancers du sein consécutifs)/témoins, toujours basées sur des mutations récurrentes (657del5, très rare en population occidentale, R215W ou I171V).

Toutefois, ces estimations restent imprécises par manque de puissance des études publiées.

Mutation NBN	OR méta-analyse	
	Gao et al 2013, Mutagenesis	Zhang et al, 2013, Tum Bio
657delA	2,51[1,68-3,73]	2,66 [1,83-3,90]
I171V	1,40 [0,69-2,83]	
R215W	1,44 [0,73-2,85]	

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

Une seule étude disponible : pas de différence de fréquence de mutation entre les cas atteints de cancer de l'ovaire (CO) et les témoins indemnes [Ramus et al 2015, JNCI].

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

- Le niveau de risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation du gène *NBN* oscille entre **modeste** et **modéré** selon le référentiel HAS 2014 ;
- Il n'y a pas de données en faveur d'un sur risque de cancer de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation du gène *NBN*.

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

En l'état actuel des connaissances, concernant les femmes chez lesquelles serait identifiée une mutation du gène *NBN* dans le cadre d'une analyse génétique pour un syndrome HBOC, il n'existe aucun argument en faveur d'une majoration du risque de CS ou de CO qui justifierait une prise en charge spécifique.

**En l'absence d'utilité clinique reconnue, le gène *NBN* n'est pas inclus dans le panel de gènes HBOC.**

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

- \* Information de la patiente sur l'absence d'utilité clinique de la mutation du gène *NBN* identifiée.
- \* Prise en charge mammaire selon l'histoire familiale dans le cadre du référentiel HAS 2014.
- \* Aucune recommandation de prise en charge ovarienne, à adapter à l'histoire familiale éventuelle de CO et, dans ce cas-là, 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 *NBN*.
- \* Inclusion dans le programme de recherche « Tumospéc » pour approfondir l'estimation des risques de cancer dans les familles HBOC.
- \* Importance de la veille bibliographique.