

Prédisposition liée à une mutation constitutionnelle du gène CDH1

Il est recommandé de ne pas employer le terme « prédisposition au cancer gastrique diffus » mais Prédisposition liée au gène CDH1.

1. Etat des connaissances

1. 1. Risque de cancer du sein (CS) associé au gène CDH1

Les études estimant le risque de CS chez les femmes porteuses de mutations du gène *CDH1* rapportent un **risque très élevé** similaire à celui observé chez les femmes porteuses de mutations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. (Risque Cumulé (RC) à 80 ans : 39% [12 - 84] (RC à 70 ans : 29% [9-71], RC à 60 ans : 19% [5-53], RC à 50 ans : 10% [3-31], RC à 40 ans : 3% [1-9] et RC à 30 ans : 0% [0-1]) avec Risque Relatif (RR) entre 22 ans et 79 ans de 6,6 dans *Pharoah et al 2001* ; RC à 75 ans : 52 % [29 - 94] dans *Kaurah et al 2007* ; et RC à 80 ans : 42% [23 - 68] avec RR entre 10 et 49 ans de 7,7 et RR>50 ans de 7,4 dans *Hansford et al 2015*). Ces études (3 cohortes descriptives) ont été réalisées selon une méthodologie adaptée et sont de puissance suffisante pour considérer le niveau de risque rapporté comme informatif.

1. 2. Risque de cancer de l'ovaire (CO) associé au gène CDH1

Aucune estimation de risque disponible

1. 3. Risque de cancer de l'estomac (cancer gastrique diffus)

Les études estimant le risque de cancer de l'estomac chez les personnes porteuses de mutations du gène *CDH1* rapportent un risque élevé s'il y a des antécédents familiaux de cancers gastriques diffus (Risque Cumulé (RC) à 80 ans : 67% [39 - 99] pour les hommes et 83% [58 - 99] pour les femmes dans *Pharoah et al 2001* ; RC à 75 ans : 40% [12 - 91] dans *Kaurah et al 2007* ; et RC à 80 ans : 70% [59 - 80] pour les hommes et 56% [44 - 69] chez les femmes dans *Hansford et al 2015*).

En revanche, en l'absence d'antécédent familial de cancer gastrique diffus, le risque de cancer de l'estomac n'est pas connu car jamais rapporté.

En conséquence il est établi que le niveau de risque de CS chez les femmes porteuses d'une mutation du gène *CDH1* est considéré comme très élevé selon la terminologie du référentiel HAS 2014.

2. Avis concernant l'inclusion du gène CDH1 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 *CDH1* dans le cadre d'une analyse pour un syndrome HBOC.

En raison d'une utilité clinique reconnue dans un contexte HBOC, le gène CDH1 est inclus dans le panel de gènes HBOC.

3 . Recommandations

3. 1. Indication d'analyse du gène *CDH1*

L'analyse du gène *CDH1* est réalisée devant tout contexte personnel ou familial de CS évocateur d'un syndrome HBOC chez les femmes cas-index (quel que soit le type histologique).

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 *CDH1*

La prise en charge des femmes porteuses d'une mutation du gène *CDH1* doit suivre les préconisations du référentiel HAS 2014 à savoir : IRM mammaire annuelle couplée à une séquence mammographie (incidence oblique externe) +/- échographie mammaire de 30 à 65 ans (âge de début 30 ans sauf situations particulières, à discuter en RCP) puis mammographie double incidence +/- échographie mammaire annuelles à partir de 65 ans à vie.

La mastectomie prophylactique bilatérale est une alternative au dépistage chez les femmes à risque très élevé de CS, après validation en RCP. [Recommandations INCa 2017].

3. 3. Prise en charge mammaire des femmes identifiées non porteuses de la mutation familiale du gène *CDH1*

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 *CDH1*

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 du risque de cancer de l'estomac des personnes identifiées porteuses de la mutation familiale du gène *CDH1*

Toujours réinterroger au moment d'un résultat positif chez un cas index à la recherche d'éventuels antécédents familiaux de cancers gastrique diffus (CGD).

Un bilan de référence par gastroscopie avec coloration à l'indigo-carmin avec biopsies multiples étagées et éradication *H. Pylori* sera réalisé chez le cas index et ses apparentés porteurs pour les personnes âgées de plus de 20 ans afin de ne pas méconnaître un cancer détectable et préciser le contexte familial.

- Si pas d'antécédent familial de CGD après bilan :

Le risque de cancer gastrique n'est pas connu dans ce contexte et le bénéfice de la gastrectomie totale préventive n'est pas évaluable. Néanmoins, en raison du mauvais pronostic de ce cancer et de l'absence de méthodes de dépistage efficace, l'intérêt d'une gastrectomie totale prophylactique doit être abordé avec la personne. Les informations concernant la balance bénéfique / risque doivent lui être transmises et expliquées en milieu spécialisé (avec oncogénéticien, gastro-entérologue, chirurgien, diététicien, psychologue). La lourdeur du geste chirurgical et l'impact sur la qualité de vie ont été rapportés à court terme. En revanche, il n'y a pas de données permettant d'évaluer la

balance bénéfique/ risque à moyen et long terme [*Strong et al 2016, Hallowell et al 2016, Muir et al 2016*].

➤ En cas d'antécédents familiaux de CGD :

Le risque de cancer gastrique est estimé dans ce contexte et le bénéfice de la gastrectomie totale préventive en termes de réduction de risque de cancer de l'estomac est certain. La gastrectomie totale prophylactique est recommandée à partir de 20-30 ans.

4. Autres préconisations et perspectives

* Inclusion dans le programme de recherche « Tumospéc » pour approfondir l'estimation des risques de cancers et en particulier de cancer de l'estomac dans les familles HBOC

* Importance de la veille bibliographique

Afin d'évaluer la fréquence des altérations délétères du gène CDH1 chez des femmes atteintes d'un cancer du sein dans un contexte HBOC, nous avons recensé le nombre de mutations identifiées par les différents laboratoires français réalisant des analyses génétiques sous forme de « panels de gènes » comportant ce gène (laboratoires du centre F Baclesse de Caen, de l'Institut Curie, de l'Institut Bergonié, du CHU de Dijon, de la Pitié-Salpêtrière et du centre J Perrin de Clermont-Ferrand). Seules 3 patientes sur 6313 cas index analysés étaient porteuses d'une altération délétère de ce gène (soit une fréquence de 0,048%). Pour 2 de ces 3 patientes, nous avons la notion d'antécédents familiaux de cancers de l'estomac sans plus de précisions. La dernière patiente n'a pas connaissance de ses antécédents familiaux (femme adoptée). En résumé, une altération délétère du gène CDH1 ne sera probablement identifiée que très rarement dans les nouveaux panels HBOC.

Expériences des laboratoires français

Laboratoires	nombre d'analyses HBOC	nombre mutations CDH1	ATCD familial de cancer de l'estomac
Institut Bergonié	2000	2	Oui
Institut Curie	1722	0	-
CHU de Dijon	1526	0	-
La Pitié-Salpêtrière	941	1	non mais adoptée
C Jean Perrin	124	0	-
Centre F Baclesse	<i>en attente</i>	<i>2 ou 3</i>	<i>à revoir</i>

Laboratoires n'ayant pas le gène CDH1 dans leurs panels : Rouen, HEGP

TOTAL : 3 (variants classe 5)/6313 panels = 0,048% dont 1 seule sans ATCD de CGD mais adoptée (les données du laboratoire du centre F Baclesse de Caen n'étaient pas disponibles au moment de l'analyse à savoir à la date du 27/01/2017)

5. Données de la littérature :

Auteur	Année	Journal	Effectif et population (Femmes: F)	Nombre de mutations (M) (Variant : V) /fréquence M cdh1	ATCD perso de BC chez le cas index	ATCD fam de BC	ATCD perso/fam de CGD
Walsh	2010	PNAS	20F BC/OC	1M/5%	HBOC	ND	ND
Castera	2014	EJHG	708 F HBOC	1 M/ 0,14%	HBOC	ND	ND
Desmond	2015	JAMA oncol	1046 éligibles test génétique, BRCA neg (Chong et al 2014) 3000 F avec critères	4 M/ 0,38%	HBOC	ND	ND
Lerner-Ellis	2015	Expert Rev Anticancer Ther	(Yang et al 2015) 99F BC chinoises	2M /0,07%	/	/	/
Minion	2015	Gynecol Oncol	911F BC/OC	1 M/ 1%	BC âge inconnu	ND	ND
Schroeder	2015	Breast Cancer Res Treat	620F HBOC	3 M/ 0,48%	HBOC	ND	ND
Slavin	2015	Frontiers in oncology	348 avec CI ou HF de cancer (type non précisé)	1M/ 0,29%	attention CCR et non BC	non	non
Thompson	2015	JCO	2000 F BC/OC BRCA neg	1 M/ 0,05%	ND si Ovaire ou sein BC 31 ans (lobulaire)	ND	ND
Tung	2015	Cancer	377F BC ashkénaze inclus	2 M/ 0,53%	BC (ductal) 55 ans	BC tante paternelle 45 et 55 ans, tante paternelle 40 ans, cousine paternelle 50 ans, cousine paternelle 52 ans	oncle paternel 55 ans
Bunnell	2016	J Genet Couns	136 F avec critères BRCA	1 M / 0,7%	indemne d'après tableau	2 tantes pat (BC 40 ans anapath non précisé)	GP pat: K estomac 60 ans (anapath ND)
Li	2016	J Med Genet.	660/684 F BC BRCA neg	1 M/ 0,15%	BC ductal 56 ans	sœur BC lobulaire 59, 2 tante mat BC 52, tante mat BC77, cousine BC57 (anapath ND)	non
Huynh	2016	BMC Medical Genomics	1ère famille 2ème famille	Non adapté Non adapté	indemne BC lobulaire et ductal à 52an	1 BC au 2è degré 3 au 4è degré et 2 au 5è degré mais une tante maternelle avec BC ductal non porteuse non	notion possible de K estomac chez arriere arriere gr-père mat à 50 ans en 1920's non
Kurian	2014	JCO	198 patientes avec BC	1 V CDH1	indemne	4 BC de 50 à 70 ans	non
Valente	2014	Hered cancer in clin pract	100 F KS lobulaire	4 Vs non synonyme chez 5 femmes mais un seul P825L prédit intolérable sur SIFT	BC lobulaire 62 ans	non a priori	Grand mère : cancer estomac (age et type anapath inconnus)
Mucaki	2016	BMC Medical Genomics	102 F HBOC	8 V	ND si Ovaire ou sein	ND	ND
Kraus	2017	IJC	581 individus BC/OC/ HBOC	1 V intronique controversé (polymorphisme rare)/0,2%	HBOC	ND	ND
Walsh	2011	PNAS	360F BC/OC	0			
Kuusisto	2011	Breast cancer research Genetics in medicine	82F HBOC finlandaises	0			
LaDuca	2014	Genetics in medicine	874F BC	0			
Maxwell	2014	Genetics in medicine	278F BC	0			
Silva	2014	BMC medical genetics	120 F brésiliennes HBOC	0			
Couch	2015	JCO	1823F BC TN	0			
Eliade	2015	Oncotarget	583F HBOC	0			
Hirotsu	2015	Mol Genet Genomic Med	155F BC/OC	0			
Susswein	2015	Genetics in medicine	10030 éligibles test génétique	0			
Lin	2016	Oncotarget	133F BC	0			
Pinto P	2016	Breast Cancer Res Treat	80F BC/OC	0			

Total : 19 mutations /25448 panels =0,075% dont seulement 2 cas sans antécédent de CGD sur les données disponibles + 23/35409 dans l'article de Buys et al 2017 (antécédents de CGD non précisés) => 42 variants pathogènes / 60857 =0,069%