

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

### 1. Etat des connaissances

La maladie de Cowden entre dans le cadre des prédispositions héréditaires au cancer d'ordre syndromique. La survenue d'un cancer du sein ne résume pas à elle seule la maladie qui correspond à un ensemble phénotypique complexe associant des atteintes des tissus dérivés des 3 lignées embryonnaires. Le diagnostic clinique peut être difficile, nécessitant souvent un recours à des avis spécialisés et sa confirmation moléculaire par la mise en évidence d'une altération du gène *PTEN*.

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

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

*Riegert-Johnson et al, Hereditary cancer in Clinical Practice 2010* [risque cumulé RC à 70 ans 81% (IC : 66-90)]; *Tan et al, Clin Cancer Res 2012* [RC à 70 ans 85.2% (IC : 71.4 -99.1)]; *Bubien et al, J Med Genet 2013* [RC à 70 ans 77% (IC : 59-91)]; *Nieuwenhuis et al, Fam Cancer 2013* [RC à 60 ans 67.3%]; *Ngeow et al, J Clin Oncol 2014* [RC de 2eme cancer du sein à 10 ans 29% (IC : 15.3-43.7)].

Cependant, l'inclusion des personnes cas index dans ces études pourrait être à l'origine d'une surestimation de ce risque (*Daniels MS et al. Clin Cancer Res 2012 ; 18 :4213*).

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

Pas de sur risque rapporté.

A noter que des cas de tumeurs germinales ovariennes ont été observés sur une série française (3 cas sur 70 femmes mutées *PTEN* ; *Bubien et al, J Med Genet 2013*).

#### **1. 3. Autres risques de cancer associés au gène *PTEN***

Dans le contexte spécifique de familles HBOC, les risques d'autres cancers n'ont pas été évalués dans cette expertise, mais les risques de cancer de la thyroïde, de cancer de l'endomètre, de cancer du rein, de mélanome malin et de cancer colorectal doivent être pris en considération dans la prise en charge de ce syndrome de même que la survenue d'hamartomes lipo-angiomateux avec fistules artério-veineuses.

En conséquence en l'état des connaissances et des données actuellement disponibles, il est établi que le niveau de risque de cancer du sein des femmes porteuses d'une mutation du gène *PTEN* est considéré comme « très élevé » selon la terminologie du référentiel HAS 2014.

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

En l'état actuel des connaissances, il n'existe pas d'argument à ce jour permettant de penser qu'une mutation dans le gène *PTEN* puisse être identifiée dans le cadre d'un syndrome HBOC sans manifestations phénotypiques de la Maladie de Cowden associées. Il est à noter que selon les données de la littérature le taux de détection d'une mutation délétère dans le gène *PTEN* dans ce

contexte est estimé à 0,05% (Buys *et al*; Cancer 2017). Aucune information n'est précisée sur l'existence éventuelle de signes associés évocateurs d'une maladie de Cowden.

Néanmoins la difficulté diagnostique pouvant conduire à une méconnaissance du syndrome, l'inclusion du gène *PTEN* dans le panel HBOC paraît justifiée afin de ne pas méconnaître de potentielles formes frustes.

**En conséquence, le gène *PTEN* est inclus dans le panel de gènes HBOC**

### **3. Recommandations**

#### **3.1. Indications d'analyse du gène *PTEN***

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

*En cas de mutation identifiée dans le gène *PTEN*, un bilan clinique et paraclinique de maladie de Cowden est à effectuer afin de redresser le diagnostic phénotypique.*

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 cas index présentant une mutation dans le gène *PTEN***

La prise en charge mammaire des femmes porteuses d'une mutation du gène *PTEN* s'appuie entre autres sur les « *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines on Cowden syndrome* » et, sur des avis d'experts (Bubien *et al*, J Med Genet 2013).

Deux cas de figure sont à distinguer :

- En présence d'une mastopathie majeure de la jeune fille, qui se manifeste avant l'âge de 20 ans :
  - Un suivi doit être mis en place à partir de l'âge de constitution des lésions mammaires par IRM et échographie mammaire selon une périodicité annuelle.
  - Discussion d'une mastectomie prophylactique bilatérale avec reconstruction mammaire entre 25 et 30 ans.
- En l'absence de mastopathie majeure :
  - La prise en charge mammaire dans cette situation 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, après validation en RCP, notamment en cas de cancer du sein. [Recommandations INCa 2017]

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

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 *PTEN***

Aucune recommandation de prise en charge ovarienne particulière, à adapter :

- à l'histoire familiale éventuelle de CO après avis RCP ; en effet même si il n'a pas été rapporté de surrisque de cancer ovarien spécifiquement associé aux mutations du gène *PTEN*, on rappelle que la présence d'éventuels cas familiaux de CO nécessite une évaluation au cas par cas du risque ovarien indépendamment de la maladie de Cowden familiale.
- à l'atteinte gynécologique dominée par les lésions bénignes ovariennes ainsi que les lésions bénignes et malignes utérines.

### **3.5. Prise en charge des autres risques**

La prise en charge des autres risques n'a pas été traitée dans le cadre de ce travail mais, le diagnostic de maladie de Cowden implique une prise en charge suivant d'une part les recommandations du « *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines on Cowden syndrome* », et d'autre part les avis d'experts (ref. Bubien et al, J Med Genet 2013).

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

- \* Inclusion dans le programme de recherche « Tumospéc » pour approfondir l'estimation des risques de cancer dans les familles HBOC, et dans une étude européenne dédiée au gène *PTEN* reposant sur le recrutement habituel de la maladie de Cowden
- \* Importance de la veille bibliographique.
- \* Développement d'essais thérapeutiques évaluant l'efficacité de traitements ciblant la voie PIK3CA – AKT1 dans la prise en charge des cancers du sein liés à une maladie de Cowden.