



Comment prendre en compte le risque génétique ? Gènes impliqués et risques tumoraux associés

Genes and associated cancer risks

Mots-clés : *BRCA1 – BRCA2 – TP53 – PTEN – STK11 – CDH1 – ATM* – Étude d'association génome entier – Cancer du sein – Cancer de l'ovaire – Risque.

Keywords: *À venir.*

D. Stoppa-Lyonnet^{*,}, B. Buecher^{*,***}, M. Gauthier-Villars^{*}, C. Houdayer^{*},
A. de Pauw^{*}, A. de la Rochefordière^{****}, P. This^{*,*****}, B. Asselain^{*****},
N. Andrieu^{*****}**

L’identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2* a été une avancée majeure en 1994 et 1995 dans la compréhension des formes familiales de cancer du sein. Le passage relativement rapide dans la pratique médicale des tests génétiques fondés sur la recherche de mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* est lié au fait que le mode de transmission est simple (mendélien et dominant) et que le risque tumoral associé est élevé. En d’autres termes, l’identification d’une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* conduit à des propositions de prise en charge très différentes de celles proposées aux femmes de la population générale. Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* ne résument cependant pas l’ensemble des prédispositions génétiques au cancer du sein. En effet, une mutation *BRCA1/2* est identifiée dans seulement 14 % des cas étudiés (<https://www.e-cancer.fr>).

* *Service de génétique oncologique, institut Curie (hôpital), Paris.*

** *INSERM U830, institut Curie (centre de recherche), Paris et université René-Descartes, Paris.*

*** *Département de génétique, hôpital européen Georges-Pompidou, Paris.*

**** *Département de radiothérapie, institut Curie (hôpital), Paris.*

***** *Groupe transversal de pathologie mammaire, institut Curie (hôpital), Paris.*

***** *INSERM U900, institut Curie (centre de recherche), Paris ; Service de biostatistiques, institut Curie (hôpital), Paris ; École des Mines de Paris, Fontainebleau.*

On abordera ici les prédispositions associées à une présentation particulière : syndrome de Li et Fraumeni, maladie de Cowden, maladie de Peutz-Jeghers et mutations de la E-cadhérine. Dans ces situations, le risque de cancer du sein n'est pas le seul élément au-devant du tableau clinique. On abordera aussi le rôle des mutations rares de gènes impliqués dans des voies de signalisation cellulaire communes à celles de *BRCA1* ou *BRCA2* : *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* et *BRIPI1*, mais dont les risques tumoraux associés sont relativement faibles et pour lesquelles aucune prise en charge spécifique n'est aujourd'hui définie. Enfin, nous aborderons les variants génétiques fréquents dans la population générale identifiés par des études d'association génome entier et associés à des risques très faibles mais dont la combinaison pourrait conduire à des risques individuels élevés. Là encore, il n'y a pas à l'heure actuelle d'application de ces connaissances récentes, mais elles pourraient apparaître dans un futur proche.

Gènes de prédisposition au cancer du sein obéissant à un modèle mendélien avec une pénétrance élevée et en dehors d'une forme syndromique : gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Localisation et identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Les études d'épidémiologie génétique ou études de ségrégation ont pour objectif d'examiner si la répartition familiale des cas d'une maladie donnée peut être le reflet d'un facteur génétique et de déterminer, le cas échéant, son mode de transmission. L'étude de ségrégation de la CASH Study, une étude qui fait référence, estime que 5 % des cancers du sein sont liés à la présence d'un facteur génétique transmis selon le mode autosomique dominant (c'est-à-dire transmis par l'un des deux parents, mère ou père) et associé à un risque cumulé de cancer du sein de 67 % à l'âge de 70 ans, soit un risque multiplié par 10 par rapport à celui de la population générale (**tableau I**) [1].

Ces études ont été capitales pour l'identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Elles ont permis d'établir un modèle génétique pour les calculs de liaison génétique, modèle dont les paramètres sont le risque tumoral – ou pénétrance – et la fréquence des sujets porteurs. Mettant à contribution des familles réunissant plusieurs cas de cancer

TABLEAU I. Risques de cancer du sein estimés dans différentes études.

	Étude de ségrégation [1]	<i>BRCA1</i> Familles BCLC [52]	<i>BRCA2</i> Familles BCLC [10]	<i>BRCA1</i> Méta-analyse études de population [14]	<i>BRCA2</i> Méta-analyse études de population [14]
RC à 50 ans	38 %	73 % (49-87)	28 % (9-44)	38 % (30-50)	16 % (11-21)
RC à 70 ans	67 %	87 % (72-95)	84 % (43-95)	65 % (51-75)	45 % (33-54)

RC : risque cumulé. Intervalle de confiance à 95 %.

du sein – en général au moins trois cas appartenant à la même branche parentale et dont l'âge au diagnostic était en moyenne de moins de 50 ans –, Mary-Claire King a localisé un premier locus sur le bras long du chromosome 17 (en 17q21) [2]. Ces études reposent sur la recherche de la cotransmission – ou coségrégation – de la maladie étudiée (ici le cancer du sein) et de marqueurs génétiques multialléliques, c'est-à-dire variables dans la population mais dont la fréquence allélique est constante d'une génération à l'autre et dont la localisation chromosomique est connue. En règle générale, deux à trois cents marqueurs, dispersés sur l'ensemble du génome, sont étudiés. L'observation de la coségrégation de la maladie et d'un marqueur donné est quantifiée par le *lod score* (rapport logarithmique de la vraisemblance de la liaison sur celle de l'absence de liaison). Au-dessus d'un certain seuil de *lod score* (en général 3), on retient que ce marqueur est plus souvent associé à la maladie que le hasard le voudrait. Cela conduit à retenir que le gène qui prédispose à la maladie est lié au marqueur étudié, c'est-à-dire physiquement proche de lui. La détection sur l'un des gènes localisés dans la région de liaison de mutations inactivatrices, conduisant à une perte de fonction de la protéine correspondante, est l'élément clé qui permet de retenir qu'il s'agit du gène recherché. C'est ainsi qu'après avoir été précisément localisé dans une région de un million de paires de bases par le Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC), consortium international de laboratoires, le gène *BRCA1* a été identifié en 1994 par l'équipe de Skolnick (Myriad Genetics) [3]. Dès la localisation du locus *BRCA1*, le groupe de Lenoir et Feunteun [4] a montré que les familles réunissant des cas de cancers du sein et de l'ovaire étaient préférentiellement liées à *BRCA1*, indiquant ainsi que ses mutations sont également associées à un risque de cancer de l'ovaire. La reprise systématique de l'analyse des marqueurs dans les familles non liées à *BRCA1* a conduit à localiser un deuxième locus bras long du chromosome 13, puis à identifier en 1995 le gène *BRCA2* [5].

Ainsi, au niveau constitutionnel, il existe une mutation inactivatrice de l'un des deux allèles, maternel ou paternel. Au cours du processus tumoral, il se produit une inactivation du second allèle, en général secondaire à la délétion d'une grande région chromosomique portant le gène impliqué [6]. L'inactivation complète de l'un ou l'autre de ces gènes a conduit certains à retenir que *BRCA1* et *BRCA2* sont des gènes suppresseurs de tumeur ou antioncogènes. Leur rôle dans la réparation de l'ADN nous conduit à retenir qu'il s'agit de gènes plutôt *caretakers* que suppresseurs de tumeur [7]. En effet, les gènes *BRCA1* et *BRCA2* codent pour des protéines impliquées physiologiquement dans la réparation des lésions de l'ADN. Plus précisément, *BRCA1* est une protéine clé dans la détection de lésions de différentes natures : cassure simple et double-brin, anomalies nucléotidiques. À côté de la détection de ces lésions, la protéine *BRCA1* a un rôle dans l'adaptation du cycle cellulaire à la phase de réparation et dans la mobilisation des protéines de réparation proprement dites comme *RAD51* (protéine clé de la réparation des cassures double-brin par recombinaison homologue). La protéine *BRCA1* intervient, via son domaine RING, dans l'ubiquitinylation des protéines, un mode de dégradation des protéines, et permet par là la régulation

fine de différentes voies cellulaires impliquées directement ou indirectement (contrôle négatif du cycle cellulaire) dans la réparation de l'ADN. La protéine BRCA2 est, quant à elle, plus spécifiquement impliquée dans la recombinaison homologue. En effet, BRCA2 contrôle la localisation de RAD51 sur les sites de cassure double-brin de l'ADN. Alors que l'expression des protéines BRCA1 et BRCA2 est ubiquitaire, le risque tumoral, secondaire à leur inactivation, est principalement mammaire et, dans une moindre mesure, ovarien. Il n'y a pas aujourd'hui d'explication claire pour rendre compte de ce paradoxe. L'hypothèse la plus communément admise repose sur le rôle des œstrogènes : ceux-ci, par leur effet mutagène direct et leur effet prolifératif indirect, favoriseraient en effet l'émergence du processus tumoral. Leur effet mutagène serait renforcé par l'absence de protéine BRCA1, qui n'exercerait alors plus d'effet de contrôle négatif sur la synthèse de récepteurs aux œstrogènes, augmentant alors leur action de prolifération [8].

Pathologie moléculaire des gènes BRCA1 et BRCA2

Comme on l'a vu brièvement ci-dessus, les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont des mutations inactivatrices. Il s'agit donc dans la majorité des cas de mutations conduisant à la synthèse d'une protéine tronquée : mutations stop, délétion ou insertion de quelques nucléotides rompant le cadre de lecture, anomalies d'épissage ou, enfin, réarrangements de grande taille. Des mutations faux-sens, responsables de la substitution d'un acide aminé (aa) à un autre, ont également été rapportées. Mis à part quelques cas de mutations faux-sens siégeant dans des domaines fonctionnels très particuliers (cystéine du domaine RING de *BRCA1*, domaines BRCT de *BRCA1*) et en l'absence, à l'heure actuelle, de tests fonctionnels *in vitro*, la conséquence de ces faux-sens sur la fonction de la protéine reste d'interprétation difficile. Un ensemble d'arguments concourent à classer ces mutations faux-sens [9] :

- conservation du nucléotide et de l'aa au cours de l'évolution des espèces (phylogénèse) ;
- importance de l'écart physico-chimique entre l'aa natif et l'aa substitué ;
- absence du faux-sens *BRCA1* étudié chez des sujets par ailleurs porteurs d'une mutation inactivatrice *BRCA1* (l'inactivation biallélique constitutionnelle étant létale) ;
- coségrégation du faux-sens chez un grand nombre de femmes atteintes de cancer du sein et absence ou quasi-absence chez des femmes indemnes.

En 2008, près de 2 000 mutations différentes des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont enregistrées dans la base de données du National Institute of Health (www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Lab_transfer/Bic/). En France, près de 800 mutations inactivatrices différentes sont enregistrées dans la base de données développée par Lidereau et Bérout (Saint-Cloud et Montpellier), et presque autant de variants exoniques ou introniques de signification biologique encore inconnue. Il existe cependant dans certaines populations une faible diversité de mutations qui est le résultat d'un effet fondateur. Il s'agit en général de populations isolées dont le

nombre d'ancêtres communs est faible. Ainsi, certaines populations insulaires comme les Islandais, ou des populations dont la barrière est culturelle comme la population ashkénaze, présentent un petit nombre de mutations différentes. En absence d'effet fondateur, la diversité des mutations et leur dispersion sur des régions codantes de très grande taille compliquent singulièrement la première recherche de mutation réalisée dans une famille donnée. La recherche de mutations par des techniques classiques mais aujourd'hui peu utilisées (SSCP, DGGE, HA), au détriment de techniques plus fiables (DHPLC, EMMA, HRM et séquençage direct) dans des familles dont les analyses de liaison ont montré qu'elles étaient liées à *BRCA1* ou *BRCA2*, ont permis d'estimer que la sensibilité de détection de mutation par ces méthodes était de l'ordre de 70 % [10]. Les délétions ou duplications partielles ou complètes des gènes *BRCA1* et *BRCA2* mises en évidence par des techniques complémentaires (QMPFS, MLPA, EMMA) représentant 15 à 20 % de l'ensemble des mutations de *BRCA1* et de 5 % au plus des mutations de *BRCA2*, conduit à la caractérisation de 80 à 90 % des mutations attendues [11].

La complexité des investigations et la signification limitée d'un résultat négatif à l'issue d'une première étude familiale (car n'éliminant pas la présence d'un facteur génétique de prédisposition) conduisent à distinguer deux types de tests génétiques : le test réalisé pour la première fois dans une famille et qui a pour objectif de repérer l'altération génétique responsable, et le test proposé aux apparentées après qu'une mutation a été identifiée dans la famille. Le premier test est conduit chez la personne la plus susceptible d'être prédisposée compte tenu de son histoire personnelle et de sa position sur l'arbre généalogique (cas index). Il est donc généralement proposé à une femme qui a déjà été atteinte d'un cancer du sein ou de l'ovaire. Le délai d'obtention du résultat est long : de 6 à 12 mois en général. Ce délai est lié au temps expérimental (4 à 12 semaines selon l'organisation des laboratoires) et au délai de mise en œuvre dépendant du nombre d'examen en attente. À l'inverse, le second test effectué chez les apparentées après identification de la mutation est simple, car ciblé sur l'altération identifiée. Le résultat est obtenu en quelques semaines, voire quelques jours. Si l'altération identifiée chez le parent porteur n'est pas détectée, cela élimine quasiment un diagnostic de prédisposition génétique, sous réserve qu'il n'y ait pas d'antécédent tumoral évocateur d'une prédisposition dans l'autre branche parentale.

Contribution des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* à la prédisposition au cancer du sein

L'estimation de la contribution des gènes *BRCA1* et *BRCA2* à la prédisposition au cancer du sein a été réalisée par des analyses de liaison génétique menées dans plus de 200 familles réunies par le BCLC et comptant au moins 4 cas de cancer du sein diagnostiqués avant l'âge de 60 ans, donc très évocatrices d'une prédisposition génétique sous-jacente [10]. Cette étude est précieuse car elle est indépendante de la sensibilité des méthodes de détection de mutation. Le **tableau II** rapporte ces estimations, en prenant également en compte la nature de l'histoire familiale : cancers

du sein seuls, cancers du sein et de l'ovaire, cancers du sein comptant au moins un cas masculin. Il faut retenir que *BRCA1* ou *BRCA2* sont impliqués dans 95 % des familles "sein-ovaire" du BCLC, alors qu'ils ne le sont que dans 65 % des familles "sein seul". On s'attend donc à l'existence d'autres facteurs génétiques de prédisposition au cancer du sein. Malgré plusieurs nouvelles études de liaison génétique réalisées à partir de grandes familles liées ni à *BRCA1* ni à *BRCA2*, aucun autre gène n'a pu être localisé ni, a fortiori, identifié. Il est probable que ces dernières familles étudiées par le BCLC correspondent à des situations complexes : présence de plusieurs phénotypes (femmes atteintes de cancer du sein dans une famille *BRCA1* ou *BRCA2* mais non porteuses de l'altération génétique), existence de deux mutations ségrégeant de façon indépendante dans la même branche familiale.

TABLEAU II. Contribution des altérations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* d'après les études de liaison génétique réalisées sur plus de 200 familles (études indépendantes de la sensibilité de détection des mutations) [10].

Familles ayant au moins 4 cas de cancer du sein avant l'âge de 60 ans	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	Autres gènes : <i>BRCAX</i> ?
Toutes les familles	52 % (42-63)	35 % (24-46)	13 % (3-25)
Familles sein seul	28 % (13-45)	37 % (20-56)	35 % (14-57)
Familles sein-ovaire	80 % (66-92)	15 % (5-28)	5 % (0-17)
Familles avec cas masculins	19 % (1-47)	77 % (43-97)	4 % (0-42)

Intervalle de confiance à 95 %.

La prévalence des sujets porteurs d'une mutation délétère de *BRCA1* ou *BRCA2* dans la population générale a été estimée grâce à l'étude de population Anglian Breast Cancer (ABC study) [12, 13]. Il s'agit d'une étude basée sur la recherche systématique de mutations *BRCA1/2* dans une série de cas consécutifs de cancer du sein dont le diagnostic a été porté avant l'âge de 55 ans entre 1991 et 1996. La reconstitution systématique de l'histoire familiale au premier degré de chaque cas et la prise en compte d'une sensibilité maximale de détection de mutation de 80 % a permis d'estimer la prévalence des mutations *BRCA1* et *BRCA2* dans la population générale. La prévalence des mutations *BRCA1* est estimée à 0,102 % (IC₉₅ : 0,042-0,250), soit 1/980 (IC₉₅ : 1/2381-1/400) ; celle de *BRCA2* à 0,136 % (IC₉₅ : 0,066-0,282), soit 1/735 (IC₉₅ : 1/1515-1/354). Ainsi, une personne sur 420 serait porteuse d'une altération d'un gène *BRCA1/2*.

Dans cette même étude, la prise en compte des risques tumoraux a permis d'estimer la prévalence des mutations chez les femmes atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire en fonction de l'âge au diagnostic (*tableau III*). Ainsi, 2,6 % des femmes atteintes de cancer du sein avant 50 ans et 1,9 % de celles atteintes avant 70 ans seraient porteuses d'une altération d'un gène *BRCA1/2*.

TABLEAU III. *Prévalence des femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 en fonction de l'âge au diagnostic selon l'ABC Study*[13].

	Cancer du sein			Cancer de l'ovaire	
	< 40 ans	< 50 ans	< 70 ans	< 50 ans	< 70 ans
BRCA1	2,4 %	1,2 %	0,23 %	5,16 %	1,95 %
BRCA2	2,3 %	1,4 %	1,67 %	0,27 %	1,12 %

Le taux de détection des mutations *BRCA1/2* parmi les femmes ayant une histoire personnelle et/ou familiale constituant une indication de test génétique est de 14 % selon le rapport d'activité 2006 de l'Institut national du cancer, rapport ayant fait une synthèse de l'activité des quinze laboratoires français réalisant ces analyses (<https://www.e-cancer.fr>), soulignant, comme cela a été mentionné dès notre introduction, que les altérations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont loin de résumer l'ensemble des prédispositions aux cancers.

Risques tumoraux et mutations BRCA1 et BRCA2

Au décours immédiat de l'identification des gènes *BRCA1/2*, les risques tumoraux associés aux mutations de ces gènes ont été réévalués à partir des familles du BCLC (**tableau I**). Les critères de recensement des familles ont été pris en compte, limitant ainsi les biais, et donc la surestimation des risques. Les premières estimations du risque cumulé de cancer du sein associé à une mutation des gènes *BRCA1/2* étaient très élevées : plus de 80 % à l'âge de 70 ans. Puis ce risque a été secondairement réestimé à partir d'études dites "de population", c'est-à-dire réalisées selon le schéma de l'étude ABC. Les estimations de ce risque se sont avérées un peu plus faibles. Une méta-analyse récente des 22 études de ce type a estimé des valeurs de risque proches de celles données par l'analyse de ségrégation de la CASH Study, tout au moins le risque associé aux mutations *BRCA1* (**tableau I**) [14]. Les différences d'estimation des risques entre les études de familles et les études de populations peuvent refléter l'influence de facteurs modificateurs sur les risques tumoraux de ces gènes (voir paragraphe suivant).

Les mêmes études ont été réalisées pour le risque ovarien et sont résumées dans le **tableau IV** [14]. Le risque ovarien associé aux mutations *BRCA1* est clairement plus élevé et pour un âge plus précoce que celui associé aux mutations *BRCA2*. Nous rapportons dans le **tableau V** le risque annuel de cancers du sein et de l'ovaire en fonction de la présence d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* [14]. Ce tableau est, à notre sens, très précieux pour la prise en charge des femmes prédisposées, et plus particulièrement pour les guider dans leur décision de chirurgie prophylactique. Enfin, il faut rappeler que le risque annuel d'atteinte du sein controlatéral est majeur : de l'ordre de 3 à 6 % en cas de mutation *BRCA1* et de 2 à 4 % en cas de mutation *BRCA2* [15].

TABLEAU IV. Risques de cancer de l’ovaire estimés dans différentes études.

	BRCA1 [52]	BRCA2 [10]	BRCA1 Méta-analyse des études de population [14]	BRCA2 Méta-analyse des études de population [14]
RC à 50 ans	29 % (16-40)	0,4 % (0-1)	13 % (8-18)	1 % (0-3)
RC à 70 ans	44 % (28-56)	27 % (0-47)	39 % (22-51)	11 % (4-18)

RC : risque cumulé. Intervalle de confiance à 95 %.

TABLEAU V. Risque annuel de cancer du sein ou de l’ovaire en fonction de la présence d’une mutation BRCA1 ou BRCA2 selon la méta-analyse de 22 études de population d’Antoniu [14].

	T sein, BRCA1	T sein, BRCA2	T ovaire, BRCA1	T ovaire, BRCA2
20-24 ans	0,02 %	0,02 %	0,001 %	0,001 %
25-29 ans	0,11 %	0,12 %	0,002 %	0,002 %
30-34 ans	0,74 %	0,36 %	0,18 %	0,004 %
35-39 ans	1,59 %	0,78 %	0,28 %	0,01 %
40-44 ans	2,92 %	0,91 %	0,87 %	0,08 %
45-49 ans	4,28 %	1,34 %	1,49 %	0,14 %
50-54 ans	2,65 %	1,76 %	0,96 %	0,60 %
55-59 ans	3,01 %	2,00 %	1,19 %	0,75 %
60-64 ans	2,70 %	2,17 %	2,26 %	0,38 %
65-69 ans	2,96 %	2,38 %	2,49 %	0,42 %

Le risque de cancer du sein chez l’homme est également augmenté en cas de mutation *BRCA1*, mais surtout en cas de mutation *BRCA2* : les risques à 70 ans sont respectivement de 1,2 % et 6,8 % [16].

Une influence de la nature et de la position de la mutation sur les risques tumoraux (corrélations génotype/phénotype) a été recherchée, tant pour *BRCA1* que pour *BRCA2*. Le risque ovarien apparaît multiplié par deux pour les mutations du gène *BRCA2* intéressant une région appelée “*Ovarian Cancer Cluster Region*” (OCCR) et localisée dans sa partie centrale, comparé à celui d’une mutation située en dehors de cette région [17]. Cette information n’est pas prise en compte dans la prise en charge des patientes dans la recommandation d’une annexectomie prophylactique [18].

Les études des familles du BCLC ont été également très précieuses pour rechercher une augmentation du risque d’autres cancers. Le taux de cancers chez les apparentés de sujets porteurs d’une mutation *BRCA1/2* a été comparé à celui attendu dans la

population générale, l'âge des cas et le pays d'origine ayant été pris en compte. Il existe une augmentation du risque de cancer du pancréas associé à une mutation *BRCA2* : le risque cumulé à l'âge de 70 ans est de 2,1 % chez les hommes et de 1,5 % chez les femmes [19]. L'augmentation du risque en cas d'altération de *BRCA1* est de 1,2 % à l'âge de 70 ans chez les hommes [20]. Ainsi, le risque est multiplié par un facteur compris entre 2 et 3,5 par rapport à celui de la population générale. Il existe également une augmentation du risque de cancer de la prostate associé au gène *BRCA2* (risque cumulé de 7,5 % à 70 ans, correspondant à un risque relatif de 4,7 à 70 ans), de mélanome (risque relatif de 2,6 à 70 ans) et, enfin, de cancer du col de l'utérus en cas de mutation *BRCA1* (risque relatif de 3,7 à 70 ans) [19, 20].

Facteurs modificateurs du risque de cancer du sein lié aux mutations *BRCA1* et *BRCA2*

Le risque de cancer du sein de femmes porteuses d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* et nées après 1940 est multiplié par 2,5 par rapport à celui des femmes nées avant 1940 ; cela suggère l'influence de facteurs environnementaux et/ou liés aux modifications du mode de vie (nombre de grossesses, âge moyen à la première grossesse...). Par ailleurs, les valeurs plus élevées de risque de cancer du sein ou de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* dans les études portant sur des cas familiaux par rapport à celles de la population générale (cf. paragraphe précédent) et le fait que le risque soit plus élevé en fonction du siège de la lésion tumorale du cas index suggèrent très fortement l'existence de facteurs génétiques modificateurs [21, 22]. Les études de recherche de ces facteurs nécessitant de grands effectifs pour être suffisamment puissantes ont conduit à la mise en place de consortiums internationaux : IBCCS (International *BRCA1/2* Carrier Cohort Study) pour les facteurs non génétiques et CIMBA (Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1* and *BRCA2*) pour les facteurs génétiques, consortiums auquel participe très activement le groupe Génétique et Cancer à travers les cohortes Genepso (Gène Prédiposition Sein-Ovaire) et Gemo (*Gene Modifier*).

Facteurs non génétiques

L'annexectomie est associée à une diminution très importante du risque de cancer du sein [23, 24]. Une diminution du risque de 50 % est observée lorsque l'annexectomie est réalisée avant la ménopause. Le bénéfice de l'annexectomie pourrait persister même en cas de traitement hormonal de la ménopause induite [25]. La parité, plus précisément un nombre de grossesses menées à terme supérieur à 3, est un facteur protecteur du risque de cancer du sein chez les femmes *BRCA1/2*. Cet effet protecteur est surtout observé pour le risque de cancer du sein après l'âge de 40 ans [26]. Une augmentation du risque chez les femmes ayant eu une irradiation thoracique dans le cadre d'examen d'imagerie (radiographie de thorax, scopie, scanner, et en dehors des mammographies) a été rapportée. Le risque relatif de cancer du sein avant l'âge de 41 ans est de l'ordre de 2,6 chez des femmes exposées avant l'âge de

20 ans [27]. La contraception orale pourrait augmenter le risque de cancer du sein dans un contexte *BRCA1/2* [28]. Des études complémentaires restent cependant nécessaires pour préciser la valeur de cette augmentation du risque. Enfin, aucun effet lié à la précocité des ménarches (âge inférieur à 12 ans), au nombre de fausses couches spontanées ou provoquées et à la durée de l'allaitement n'a été observé jusqu'à présent [24, 26].

Facteurs génétiques

Le consortium CIMBA s'attache depuis 2006 à identifier des facteurs génétiques modificateurs du risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* [29]. La recherche de facteurs génétiques modificateurs du risque de cancer de l'ovaire sera mise en œuvre lorsque la collection d'un nombre suffisant de cas sera obtenue. Des travaux récents ont montré qu'un variant intronique à l'état homozygote de *RAD51* (+135C) augmente d'un facteur 3 le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA2*. Ce variant est d'autant plus intéressant qu'il a été montré *in vitro* qu'il était associé, du fait de la moindre efficacité traductionnelle des transcrits, à une plus faible quantité de protéine *RAD51* synthétisée. Moins de 0,5 % des femmes mutées *BRCA2* sont porteuses de ce variant à l'état homozygote [30].

De façon très intéressante, il a été montré récemment que des variants fréquents dans la population générale et associés à une augmentation très modérée du risque de cancer du sein (de l'ordre d'un facteur 1,2 à 1,4) avaient un effet multiplicatif sur le risque dans un contexte *BRCA2* en particulier (voir plus loin : "Prédispositions multifactorielles au cancer du sein"). Ainsi, le risque de cancer du sein chez une femme porteuse d'une mutation *BRCA2* peut varier de 40 à 70 % à l'âge de 70 ans en fonction de la combinaison des génotypes des variants *FGFR2* rs2981582 et *TNRC9* rs3803662 [31].

La combinaison de l'ensemble de ces facteurs devrait permettre à court terme une estimation plus fine des risques individuels. Leur prise en compte pourra alors être intégrée à la pratique médicale.

Gènes associés à un syndrome particulier

Le syndrome de Li et Fraumeni

Le syndrome de Li et Fraumeni est, selon sa définition historique, une histoire familiale qui réunit une personne atteinte d'un sarcome avant l'âge de 45 ans et deux de ses apparentés, dont au moins l'un au premier degré et l'autre au premier ou second degré, atteints de cancer avant l'âge de 45 ans ou dont un cas est atteint d'un sarcome quel que soit l'âge au diagnostic. Les tumeurs du spectre de syndrome de Li et Fraumeni sont des tumeurs cérébrales (glioblastome), des cancers du sein, des cortico-surrélocarcinomes et des hémopathies. Ces tumeurs, souvent multiples, sont d'apparition précoce et surviennent dans près de 20 % des cas avant l'âge de

15 ans [32]. Des mutations constitutionnelles hétérozygotes du gène *TP53*, gène clé du cycle cellulaire et de l'apoptose, ont été identifiées dans environ 50 % des familles correspondant à la définition historique du syndrome. Ce syndrome de prédisposition transmis selon un mode dominant est à l'origine d'un risque de cancer du sein de l'ordre de 40 % avant l'âge de 45 ans, avec un risque apparaissant dès l'âge de 20 ans. Moins de 1 % des cas de cancer du sein diagnostiqués avant l'âge de 40 ans sont liés à une mutation *TP53*. D'autres gènes sont très probablement à l'origine de ce syndrome. Des mutations du gène *CHEK2*, impliqués dans le cycle cellulaire, ont été concernées dans de telles situations familiales [33]. Cependant, le rôle de ce gène n'a pas été confirmé [34].

La recherche d'une mutation *TP53* chez une femme atteinte de cancer du sein avant l'âge de 36 ans et dont l'étude *BRCA1/2* est négative est discutée aujourd'hui. La multiplicité et la diversité des lésions tumorales rendent la prise en charge des sujets porteurs d'une altération de *TP53* limitée. Dans cette situation plus que dans toute autre, la proposition d'un test par un médecin et la décision par la personne à risque doivent donc être mûrement réfléchies [35]. Les enjeux d'un tel test sont la mise en œuvre d'une surveillance mammaire par IRM très précocement et la possibilité pour un couple d'avoir accès à un diagnostic prénatal, voire préimplantatoire.

La maladie de Cowden ou maladie des hamartomes multiples

La maladie de Cowden est une pathologie très rare touchant environ une personne sur 100 000. Les cas de cancer du sein liés à cette pathologie sont de moins de 1 pour 1 000. Ce syndrome est caractérisé par la présence de lésions hamartomateuses cutanées (trichilemmomes) dans la cavité buccale, la thyroïde et le tractus digestif. Les hamartomes correspondent au développement architectural anormal d'un tissu donné. La présence de polypes hamartomateux du côlon est un excellent élément du diagnostic. Chez les femmes, il existe dans 50 % des cas une mastopathie sévère souvent associée à une hypertrophie mammaire. Dans plus de la moitié des cas, ces lésions sont associées à un carcinome mammaire. Le gène responsable (*PTEN*) a été identifié. Il code pour une protéine impliquée dans le contrôle négatif du signal mitotique (voie AKT) et dans la cohésion intracellulaire. Le mode de transmission de la maladie de Cowden est, comme pour les situations précédentes, autosomique dominant [36]. Et, de la même façon, il existe une grande diversité de mutations rendant difficile l'analyse du gène. La prise en charge du risque de cancer du sein est difficile du fait de l'importance de la mastopathie, et qui peut conduire à l'indication d'une mastectomie prophylactique.

Le syndrome de Peutz-Jeghers

Le syndrome de Peutz-Jeghers est une pathologie très rare touchant, comme la maladie de Cowden, environ une personne sur 100 000 et appartenant, comme elle, au groupe des polyposes digestives hamartomateuses. Elle est caractérisée par la présence de tâches pigmentées de 1 à 5 mm localisées préférentiellement au niveau des

muqueuses labiales, buccales, vulvaires et anales (on parle de lentiginose péri-orificielle), mais également au niveau de l'extrémité des doigts et des genoux. Ces tâches ont tendance à s'atténuer avec l'âge. Les polypes du tractus digestif siègent le plus souvent au niveau de l'intestin grêle, plus rarement au niveau du duodénum, de l'estomac et/ou du côlon/rectum. L'étude histologique permet de conclure à leur nature hamartomateuse et d'identifier des caractéristiques propres permettant de les distinguer d'autres types de polypes hamartomateux comme les polypes juvéniles. Lorsqu'ils sont nombreux et/ou volumineux, ces polypes peuvent être à l'origine de syndromes occlusifs à répétition (par obstruction ou intussusception), d'une diarrhée chronique et d'hémorragies digestives extériorisées ou, plus souvent, microscopiques et distillantes [37]. Ce syndrome, transmis sur le mode autosomique dominant, est associé à une augmentation importante du risque de différents types tumoraux, en particulier de tumeurs malignes du tube digestif et de tumeurs pancréatiques et gynéco-mammaires, impliquant la mise en place d'une stratégie de dépistage systématique. Giardiello et al. ont tenté de préciser les risques tumoraux au moyen d'une méta-analyse portant sur 210 individus atteints. Dans ce travail, l'incidence du cancer du sein était évaluée à 438,8 pour 100 000 personnes/années, et le risque cumulé à 64 ans à 54 % [38]. Ce risque était évalué à 29 % (IC₉₅ : 12-62 %) dans l'étude de Lim et al. [39], publiée plus récemment. Un gène a été identifié (*STK11*), codant pour une kinase dont les protéines cibles ne sont pas encore connues. Les mutations de *STK11* rendent compte de seulement 50 % des cas de Peutz-Jeghers, indiquant l'existence d'une hétérogénéité génétique [40].

Forme héréditaire de cancer gastrique à cellules isolées et mutation constitutionnelle du gène CDH1

Les mutations constitutionnelles à l'état hétérozygote du gène *CDH1* qui code pour une protéine d'adhésion intercellulaire, la E-cadhérine, sont associées à un risque élevé d'adénocarcinomes gastriques à cellules isolées.

La prévalence de ces mutations dans la population générale est évaluée entre 1 pour 10 000 et 1 pour 20 000 individus ; le risque cumulé de cancer gastrique est évalué à 4 % avant l'âge de 30 ans et de l'ordre de 70 % à l'âge de 70 ans [41]. Il pourrait être plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Ces cancers, au pronostic extrêmement péjoratif, ne sont pas détectables précocement par l'exploration endoscopique, de telle sorte que la gastrectomie totale prophylactique doit être systématiquement envisagée dès l'âge de 20 ans [42]. Les femmes atteintes sont également exposées à un risque accru de carcinome lobulaire infiltrant, tumeur associée à une perte d'expression de la E-cadhérine. Le risque cumulé de cancer du sein a été évalué à 39 % à l'âge de 80 ans. L'intervalle de confiance est cependant très important dans cette étude (IC₉₅ : 12-84) [41]. Cette situation justifie la mise en place d'une surveillance mammaire étroite, clinique et radiologique, dont certains proposent de calquer les modalités sur celles proposées aux femmes porteuses d'une mutation du gène *BRCA1/2*. L'IRM mammaire pourrait être particulièrement précieuse dans ce contexte

en raison de la moindre performance de la mammographie pour le dépistage des carcinomes lobulaires infiltrants.

Masciari et al. [43] ont étudié le gène *CDH1* chez 23 femmes atteintes d'un carcinome lobulaire infiltrant ou mixte, canalaire et infiltrant, diagnostiqué avant l'âge de 45 ans et/ou ayant au moins une apparentée au premier degré atteinte. Dans tous les cas, la recherche de mutation des gènes *BRCA1/2* était négative et il n'existait pas d'antécédent familial de cancer gastrique. Une mutation tronquante de *CDH1* a été identifiée chez une femme de cette série atteinte à l'âge de 42 ans et dont la mère avait également un diagnostic de carcinome mammaire lobulaire infiltrant au très jeune âge de 28 ans.

Mutations rares et risque modéré de cancer du sein

Mutations à l'état hétérozygote du gène ATM, gène de l'ataxie-télangiectasie

L'ataxie-télangiectasie (A-T) est une pathologie héréditaire, transmise selon le mode autosomique récessif, qui associe dégénérescence cérébelleuse, déficit immunitaire, hypersensibilité aux radiations ionisantes et prédisposition aux tumeurs, en particulier hématologiques, apparaissant souvent dès l'enfance. Le gène principalement responsable, *ATM*, code pour une protéine kinase impliquée dans la détection des cassures double-brin de l'ADN, dans le contrôle du cycle cellulaire et dans la mobilisation de protéines de réparation. Un second gène, *MRE11*, a été identifié ; ses altérations sont à l'origine de moins de 5 % des cas d'A-T [44]. L'expression de la maladie est atténuée et le risque de cancer n'est cependant pas démontré. Comme *ATM*, *MRE11* est impliqué dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN, et plus précisément dans la détection de ces cassures. Les parents des enfants atteints d'une forme classique d'A-T, hétérozygotes *ATM* obligatoires, présentent une radiosensibilité in vitro susnormale et ont un risque de cancer plus important que celui de la population générale. Les femmes ont en particulier, selon les études les plus récentes, un risque de cancer du sein multiplié par 3 [45]. Alors que la maladie est rare dans la population (de l'ordre de un enfant sur 100 000), la fréquence des hétérozygotes est relativement élevée, de l'ordre de 1 pour 200. En retenant un risque relatif de cancer du sein de 3,2 %, certains cas pourraient être liés à une mutation du gène *ATM* à l'état hétérozygote. Ces estimations ont été confirmées par une étude cas-témoins (443 cas familiaux de cancers du sein et 521 témoins). Le risque relatif de cancer du sein chez les hétérozygotes A-T a été estimé à 2,37 (IC₉₅ : 1,51-3,78) [46]. Aujourd'hui, l'étude du gène *ATM* n'est réalisée que dans un cadre de recherche. Une étude de cohorte prospective d'apparentées d'enfants atteints d'A-T et auxquelles une surveillance mammographique biennale à partir de l'âge de 40 ans est proposée a été mise en place au niveau français en 2003 (Andrieu et Stoppa-Lyonnet). Il est intéressant de noter que les études épidémiologiques ont été "rattrapées" par les études biologiques, ces dernières ayant montré que *BRCA1* était une cible de phosphorylation d'*ATM*.

Mutations à l'état hétérozygote des gènes BRIP1 et PALB2, gènes de la maladie de Fanconi

La constatation de caractéristiques cytogénétiques communes entre des carcinomes mammaires *BRCA2*-/- et des cellules embryonnaires de souris invalidées pour *BRCA2* a conduit d'Andrea et al. [47] à faire l'hypothèse que *BRCA2* était l'un des 13 gènes attendus de la maladie de Fanconi, pathologie rare touchant environ un enfant sur 100 000 et transmise selon le mode récessif. Ils ont effectivement montré que des mutations bi-alléliques de *BRCA2* étaient responsables d'une maladie de Fanconi, et que *BRCA2* correspondait au gène du groupe de complémentation *FANCD1*. Les autres gènes de la maladie de Fanconi devenaient dès lors des gènes candidats de prédisposition au cancer du sein. Une série d'études cas-témoins conduite par l'équipe de Stratton [48] dans des formes familiales de cancer du sein a examiné la fréquence des mutations de ces gènes et a mis en évidence une augmentation du risque de cancer du sein associée aux mutations des gènes *BRIP1* (*FANCF*) et *PALB2* (*FANCN*). Il est à noter de plus que les protéines codées par ces gènes sont des partenaires d'interaction de *BRCA1* (*BRIP1*) ou de *BRCA2* (*PALB2*). Les mutations *BRIP1* sont associées à un risque relatif modéré de cancer du sein (RR : 2 ; IC₉₅ : 1,2-3,2) et concernent 0,2 % des femmes atteintes de cancer du sein (IC₉₅ : 0,04-0,44). Les mutations *PALB2* sont associées à un risque relatif modéré de cancer du sein de 2,3 (IC₉₅ : 1,4-3,9) et concernent 0,23 % des femmes (IC₉₅ : 0,07-0,52) atteintes de cancer du sein.

Gène CHEK2

Le gène *CHEK2* (*Cell Cycle Checkpoint Kinase 2*) code pour sérine thréonine kinase impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire, en particulier lors de la réparation des lésions de l'ADN. Elle est activée par la protéine ATM en réponse aux cassures double-brin de l'ADN et interfère entre autres avec *BRCA1*. Initialement impliquées dans le syndrome de Li et Fraumeni, certaines mutations *CHEK2*, en particulier la mutation 1100delC, ont fait l'objet de très nombreuses études cas-témoins. En effet, il s'agit d'une mutation relativement fréquente, la fréquence des sujets porteurs à l'état hétérozygote étant de l'ordre de 1 % dans les pays d'Europe du Nord. Dans une méta-analyse récente de 16 études rassemblant au total 26 488 cas et 27 402 témoins, le risque relatif de cancer du sein associé à la présence de cette mutation est de 4,8 (IC₉₅ : 3,3-7,2) pour le sous-groupe des formes familiales non liées à *BRCA1/2*, correspondant à un risque de cancer du sein à 70 ans évalué à 37 % (IC₉₅ : 26-56) [49]. En l'absence d'antécédents familiaux, le risque relatif est évalué à 2,7 (IC₉₅ : 2,1-3,4). Cela indique que d'autres facteurs, probablement génétiques, augmentent le risque tumoral. Comme pour les autres gènes dont les mutations sont associées à un risque faible, il n'y a pas lieu aujourd'hui de tester cette mutation.

Prédispositions multifactorielles au cancer du sein

Les études d'association de type cas-témoins comparant la prévalence de différents variants fréquents – ou polymorphismes¹ – dans la population générale et dans une population de femmes atteintes de cancer du sein sont très nombreuses et anciennes. Du fait de la petite taille des études, les résultats sont souvent non significatifs et parfois discordants.

Dunning [50] a fait cependant en 1999 une revue exhaustive de ces études et d'une méta-analyse, lorsque plusieurs études avaient testé le même allèle. Les principaux résultats de ce travail sont les suivants : l'allèle Val105 du gène *GSTP1*² confère un risque relatif de 1,60 par rapport à celui des non-porteurs ($p = 0,02$) ; l'allèle Pro72 du gène *TP53* confère un RR de 1,27 ($p = 0,03$)³. Enfin, une délétion homozygote du gène *GSTM1* confère un RR de 1,33 chez les femmes après la ménopause ($p = 0,04$).

Les études d'association sont cependant en train de connaître un profond bouleversement, en raison à la fois de l'identification de nouveaux marqueurs polymorphes répartis sur l'ensemble du génome, les SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*), et de l'utilisation de la technologie des puces, qui permettent de tester plusieurs centaines de milliers de SNP. Ces études génome entier permettent d'explorer l'ensemble du génome sans faire d'hypothèses a priori ; pour être suffisamment puissantes, elles nécessitent des effectifs très importants. Présentons l'étude internationale remarquable de l'équipe d'Easton et Ponder [51], conduite en trois étapes. La première étape a consisté à génotyper 266 722 SNP chez 408 femmes atteintes de cancer du sein et ayant une histoire familiale de cancer du sein et 400 témoins ; 12 711 SNP, soit 5 % des SNP testés, ont été sélectionnés à l'issue de cette première analyse, en raison d'une prévalence significativement plus élevée dans le groupe des cas. Une nouvelle analyse de ces SNP chez 3 990 nouveaux cas et 3 916 témoins a permis de retenir 31 SNP significatifs. Ces 31 SNP ont été à nouveau étudiés chez 21 860 cas de cancer du sein et 22 578 témoins. Sept de ces 31 SNP, ou plutôt l'un des deux allèles de ces SNP, restaient associés à un risque augmenté – ou diminué – de cancer du sein. Les risques relatifs sont très faibles à l'état hétérozygote (1,06-1,3) et sont légèrement augmentés à l'état homozygote (1,10-1,23). Les intervalles de confiance sont étroits ($\pm 0,05$). Ces SNP sont localisés dans des gènes ou dans des régions intergéniques ; aucun n'est situé dans une partie codante. Ils peuvent être directement impliqués dans le risque tumoral, avec un effet sur l'expression des gènes dans lesquels

1. Un polymorphisme est un allèle dont la fréquence est d'au moins 1 % dans la population générale. Il s'agit d'une définition de génétique des populations. Il n'y a aucune hypothèse faite sur une possible modification fonctionnelle associée à ce polymorphisme. La fréquence de l'allèle rare des SNP testés aujourd'hui est comprise entre 5 et 50 %.

2. GST : Glutathion S transférases, enzymes impliqués dans la détoxification de certains mutagènes.

3. Il s'agit ici d'un variant fréquent de TP53 qui n'inactive pas totalement la protéine p53 correspondante, et non d'une mutation inactivatrice à l'origine du syndrome de Li et Fraumeni.

ils sont situés : *FGFR2* (*Fibroblast Growth Factor 2*), *TNRC9* ou *TOX3* (facteur de transcription ?), *MAP3K1* (*Mitogen Activated Protein Kinase 1*), *LSP1* (*Lymphocyte-Specific Protein* codant pour une protéine d'interaction de l'actine F). Ils peuvent également être en déséquilibre de liaison avec un autre variant directement causal et encore non identifié. Certains de ces variants sont aussi des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein dans un contexte *BRCA2*.

Parce qu'ils influencent peu le risque de cancer du sein, et donc les modalités de prise en charge des patientes, ces résultats ne sont pas pris en compte dans la pratique clinique aujourd'hui. On peut s'attendre à l'identification d'autres SNP. Dans l'étude d'Easton, de nombreux variants potentiellement intéressants ont été identifiés parmi les 12 711 SNP sélectionnés lors de la première étape. On attend aussi beaucoup des études combinant ces variants, recherchant un effet multiplicatif entre eux ainsi qu'avec des facteurs non génétiques. Des études reposant sur de grands effectifs sont en cours pour examiner l'effet conjoint de ces facteurs, ainsi que leurs éventuelles interactions avec des facteurs de l'environnement (prise de contraceptifs oraux, THS...). Citons en particulier l'étude Genesis coordonnée par le groupe Génétique et Cancer, reposant sur l'inclusion de 1 000 paires de sœurs ayant été atteintes de cancer du sein et la constitution d'un groupe témoin de proches apparentées et non apparentées. Les antécédents gynécologiques et obstétricaux, l'exposition aux rayonnements d'origine médicale, la densité mammaire et le mode de vie (exposition au tabac et à l'alcool) seront colligés. Il n'y a plus aujourd'hui d'un côté les études génétiques et de l'autre les études épidémiologiques, mais une véritable intégration des deux disciplines.

Conclusion

Le paysage de la génétique des cancers du sein s'est singulièrement compliqué au cours des dernières années. Après l'identification des premiers gènes de prédisposition obéissant à un modèle mendélien avec une pénétrance élevée et représentés principalement par les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, le champ du multifactoriel s'est ouvert, avec l'identification de gènes impliqués via des mutations rares (*ATM*, *BRIP1*, *PALB2*) ou l'identification de variants fréquents localisés dans la région non codante de certains gènes, voire des régions intergéniques et dont l'implication directe dans la prédisposition n'est pas établie. Les applications médicales du multifactoriel ne sont pas encore établies. Elles reposeront sur l'obtention de risques individuels relativement élevés qui conduiront à une prise en charge spécifique. L'obtention de risques élevés sera issue de la combinaison de plusieurs de ces facteurs, qu'ils soient génétiques ou non génétiques. Paradoxalement, leurs premières applications pourraient concerner les femmes déjà porteuses d'une altération du gène *BRCA2*.

Références bibliographiques

- [1] Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 199 ;48:232-42.
- [2] Hall JM, Lee MK, Newman B et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250:1684-9.
- [3] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66-71.
- [4] Lenoir GM, Feunteun J, Narod SA et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet* 1991;338:82-3.
- [5] Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378:789-92.
- [6] Smith SA, Easton DF, Evans DG, Ponder BA. Allele losses in the region 17q12-21 in familial breast and ovarian cancer involve the wild-type chromosome. *Nat Genet* 1992;2:128-31.
- [7] Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene* 2006;25:5864-74.
- [8] Monteiro AN. BRCA1: the enigma of tissue-specific tumor development. *Trends Genet* 2003;19:312-5.
- [9] Goldgar DE, Easton DF, Deffenbaugh AM et al. Integrated evaluation of DNA sequence variants of unknown clinical significance: application to BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 2004;75:535-44.
- [10] Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.
- [11] Casilli F, Tournier I, Sinilnikova OM et al. The contribution of germline rearrangements to the spectrum of BRCA2 mutations. *J Med Genet* 2006;43:e49.
- [12] Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G et al. Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population-based study. *Genet Epidemiol* 2001;21:1-8.
- [13] Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. *Br J Cancer* 2002;86:76-83.
- [14] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-30.
- [15] Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004;22:2328-35.
- [16] Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1811-4.
- [17] Thompson D, Easton D. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001;68:410-9.
- [18] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. *Bull Cancer* 2004;91:219-37.
- [19] BCLC. (?) Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1310-6.
- [20] Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1358-65.
- [21] King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643-6.
- [22] Simchoni S, Friedman E, Kaufman B et al. Familial clustering of site-specific cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 mutations in the Ashkenazi Jewish population. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:3770-4.

- [23] Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22.
- [24] Chang-Claude J, Andrieu N, Rookus M et al. Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:740-6.
- [25] Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1475-9.
- [26] Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:535-44.
- [27] Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J et al. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3361-6.
- [28] Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3831-6.
- [29] Chenevix-Trench G, Milne RL, Antoniou AC et al. An international initiative to identify genetic modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2 (CIMBA). *Breast Cancer Res* 2007;9:104-7.
- [30] Antoniou AC, Similnikova OM, Simard J et al. JP et al. RAD51 135G-->C modifies breast cancer risk among BRCA2 mutation carriers: results from a combined analysis of 19 studies. *Am J Hum Genet* 2007;81:1186-200.
- [31] Antoniou AC, Spurdle AB, Similnikova OM et al. Common breast cancer predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2008;82:937-48.
- [32] Chompret A, Brugieres L, Ronsin M et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer* 2000;82:1932-7.
- [33] Bell DW, Varley JM, Szydlo TE et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 1999;286:2528-31.
- [34] Bougeard G, Limacher JM, Martin C et al. Detection of 11 germline inactivating TP53 mutations and absence of TP63 and HCHK2 mutations in 17 french families with Li-Fraumeni or Li-Fraumeni-like syndrome. *J Med Genet* 2001;38:253-7.
- [35] Frebourg T, Abel A, Bonaiti-Pellie C et al. Li-Fraumeni syndrome: update, new data and guidelines for clinical management. *Bull Cancer* 2001;88:581-7.
- [36] Longy M. Cowden disease and the PTEN gene: a successfully clinical and biological combined approach. *Bull Cancer* 2001;88:1153-8.
- [37] Giardiello FM, Trimboth JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:408-15.
- [38] Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-53.
- [39] Lim W, Hearle N, Shah B et al. Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer* 2003;89:308-13.
- [40] Olschwang S, Boisson C, Thomas G. Peutz-Jeghers families unlinked to STK11/LKB1 gene mutations are highly predisposed to primitive biliary adenocarcinoma. *J Med Genet* 2001;38:356-60.
- [41] Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348-53.
- [42] Blair V, Martin I, Shaw D et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:262-75.

- [43] Masciari S, Larsson N, Senz J et al. Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *J Med Genet* 2007;44:726-31.
- [44] Stewart GS, Maser RS, Stankovic T et al. The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *Cell* 1999;99:577-87.
- [45] Geoffroy-Perez B, Janin N, Ossian K et al. Cancer risk in heterozygotes for ataxia-telangiectasia. *Int J Cancer* 2001;93:288-93.
- [46] Renwick A, Thompson D, Seal S et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006;38:873-5.
- [47] D'Andrea AD, Howlett NG, Taniguchi T et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science* 2002;297:606-9.
- [48] Stratton MR, Seal S, Thompson D et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006;38:1239-41.
- [49] Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C et al. CHEK2*1100delC (bon ?) genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26 000 patient cases and 27 000 controls. *J Clin Oncol* 2008;26:542-8.
- [50] Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD et al. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:843-54.
- [51] Easton DF, Pooley KA, Dunning AM et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007;447:1087-93.
- [52] Ford D, Easton DF, Bishop DT et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet* 1994;343:692-5.