

UNIVERSITÉ DE LILLE
UFR3S-MÉDECINE
Année : 2025

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

KSeinp53 : étude multicentrique rétrospective décrivant la prise en charge du cancer du sein localisé chez les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle du gène *Tp53*

Présentée et soutenue publiquement le 3 octobre 2025 à 18h
au Pôle Formation
par **Hugues VANDENBERGHE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU

Assesseurs :

Madame la Docteure Audrey MAILLIEZ

Madame la Docteure Marie DWORCZAK

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur David PASQUIER

AVERTISSEMENT

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

AVERTISSEMENT	2
PREAMBULE	5
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	7
I. Le cancer du sein :.....	7
1. Épidémiologie.....	7
2. Facteurs de risque :.....	7
3. Dépistage	8
4. Caractéristiques tumorales et classification :.....	9
a. Les critères cliniques et radiologiques :	9
b. Les critères histologiques et moléculaires :	10
5. Traitements :.....	11
a. La chirurgie :.....	11
b. Les traitements médicaux intraveineux :	12
c. La radiothérapie :.....	13
d. Les traitements médicamenteux oraux :	14
6. Indications de recherche génétique :	14
7. Méthode d'analyse génétique :.....	15
II. Le syndrome de Li Fraumeni.....	16
1. Généralités	16
2. Rappels de génétique :	17
3. Physiopathologie des syndromes de cancers héréditaires liés à une mutation de <i>Tp53</i> :	19
4. Risque de cancer et modalités de surveillance :	22
5. Radiosusceptibilité et radiosensibilité	23
ARTICLE KSeinp53 : A multicenter retrospective study describing the management of localized breast cancer in patients carrying a <i>Tp53</i> germline mutation	25
Abstract	25
Introduction.....	26
Material and methods :.....	28
Results :	30
Discussion :	44
Conclusion :.....	46
ANNEXES :.....	47
DISCUSSION GENERALE.....	51
CONCLUSION :	60
BIBLIOGRAPHIE	61

PREAMBULE

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais.
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion).
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article.

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR : PRMX9601403C.

LISTE DES ABREVIATIONS

Anglaises :

AJCC : American Joint Commission on Cancer
CI : Confidence Interval
DCIS : Ductal Carcinoma In Situ
iDFS : invasive Disease Free Survival
FISH : Fluorescent In Situ Hybridisation
Gy : Gray
HBOC panel : Hereditary Breast and Ovarian Cancer panel
LFS : Li Fraumeni Syndrome
NGS : Next Generation Sequencing
SISH : Silver enhanced In Situ Hybridisation

Françaises :

ADN : Acide Désoxyribonucléique
HAS : Haute Autorité de Santé
IHC : Immunohistochimie
INCa : Institut National du Cancer
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PPS : Plan Personnalisé de Soins
PROCHE : Programme Régional d'Oncogénétique des Cancers Héritaires
RE : Récepteurs aux œstrogènes
RP : Récepteurs à la progestérone
SLF : Syndrome de Li Fraumeni
SNC : Système Nerveux Central

INTRODUCTION

I. Le cancer du sein :

1. Épidémiologie

Le cancer du sein est la deuxième cause de cancer dans le monde avec environ 2,3 millions de nouveaux cas recensés en 2022 selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1). En France il représente à la fois le cancer le plus fréquent avec 61 214 nouveaux cas recensés en 2023, et le plus meurtrier (2).

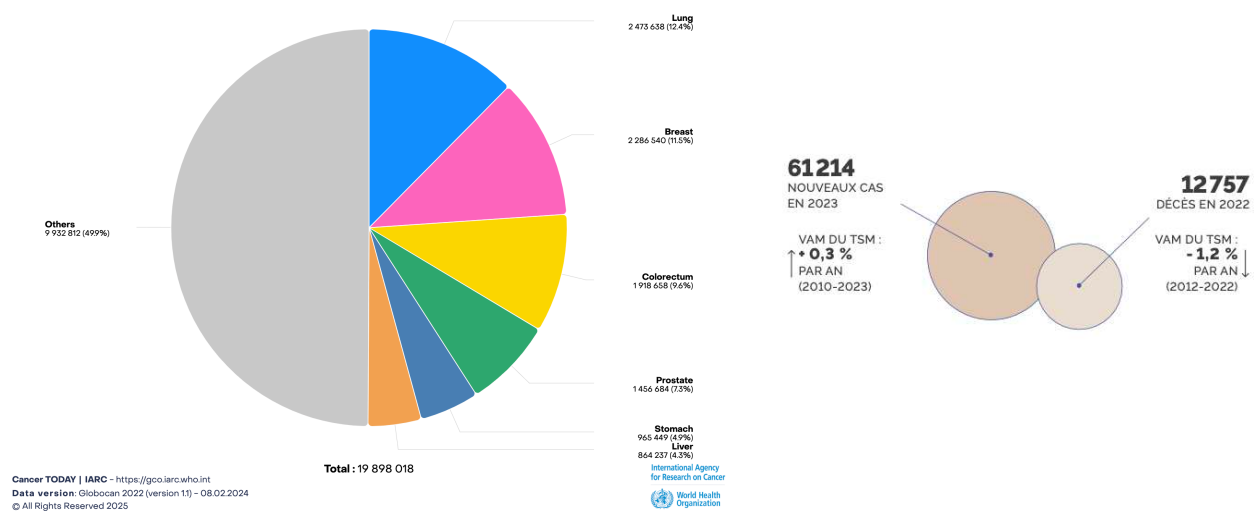


Figure 1. Epidémiologie du cancer du sein

De nombreux facteurs de risque ont été identifiés, mêlant facteurs génétiques, environnementaux ou liés au mode de vie.

2. Facteurs de risque :

Certaines mutations génétiques sont à risque de cancer du sein, avec une pénétrance plus ou moins élevée, la pénétrance étant définie comme la probabilité pour un individu de développer un trait spécifique lorsqu'il est porteur d'une mutation génétique pathogène (3). Les principaux gènes impliqués sont *BRCA1/2*, *CHEK2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1* et *PTEN* avec une pénétrance élevée (4,5).

L'exposition prolongée aux œstrogènes est également un facteur de risque (6) , à savoir des ménarches précoces, une ménopause tardive ou la nulliparité.

Concernant le mode de vie, ont été identifiés comme des facteurs de risque : l'exposition aux radiations, la consommation d'alcool ou de tabac, l'obésité et la sédentarité ou les perturbations du rythme de sommeil circadien (4,7).

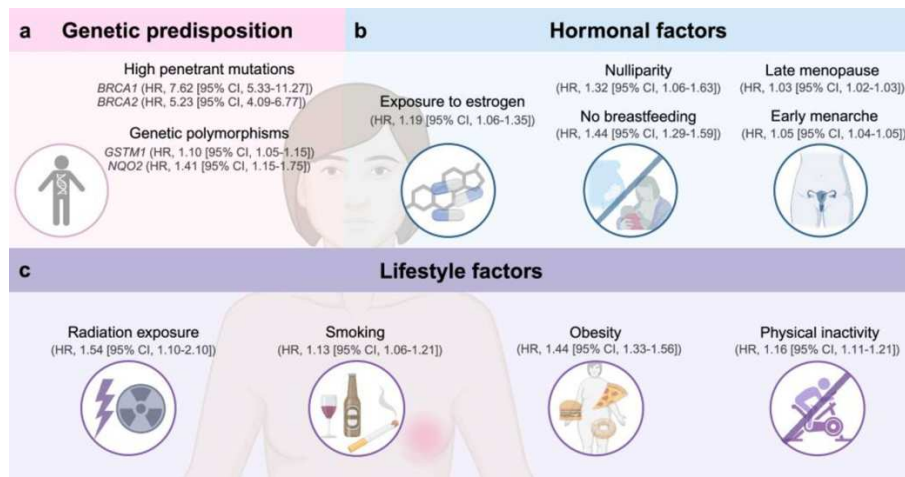


Figure 2. Les facteurs de risque

3. Dépistage

En France un dépistage organisé du cancer du sein est mis en place pour toutes les femmes âgées de 50 à 74 ans. Il consiste en la réalisation d'un examen clinique annuel et d'une mammographie avec deux incidences tous les 2 ans, avec seconde lecture par un radiologue expert en cas de normalité de l'examen. Ce dépistage a pour but une diminution de la mortalité due au cancer du sein grâce à sa détection plus précoce (8,9).

Un dépistage individuel est également proposé chez les femmes à risque élevé de cancer du sein, principalement en cas de mutation génétique identifiée ou d'antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein. Celui-ci est débuté à un âge plus précoce, est plus régulier et peut associer à la mammographie la réalisation d'une

IRM mammaire notamment chez les femmes à très haut risque (mutation *BRCA1/2*, syndrome de Li Fraumeni etc) (10).

4. Caractéristiques tumorales et classification :

Une tumeur mammaire peut être décrite puis classée en fonction de différents critères, à la fois cliniques, radiologiques, histologiques et moléculaires.

a. Les critères cliniques et radiologiques :

Une tumeur mammaire est tout d'abord décrite par sa taille (T), son statut ganglionnaire (N) et son caractère métastatique (M) aboutissant à un stade selon la classification TNM. La 8^{ème} et dernière version de cette classification date de 2011, en voici une version simplifiée (11).

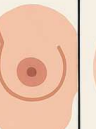
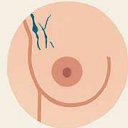
CLASSIFICATION TNM DU CANCER DU SEIN				
T (Tumeur)	T1	T2	T3	T4
Carcinome in situ (non infiltrant)  Carcinome in situ (non infiltrant)	≤ 2 cm 	2–5 cm 	> 5 cm 	Atteinte peau/paroi thoracique 
N (Ganglions)	N1	N2	N3	Métastases
Aucun ganglion atteint 	1–3 ganglions axillaires 	4–9 gang lions ou ganglions mammaires internes 	≥ 10 ganglions, sus- claviculaires ou association 	Pas de métastases à distance 
Stades simplifiés				
Stade 0: Tis N0 M0 carcinome in situ Stade I: T1 N0/N1 (petite tumeur, ganglions limités) Stade II: T2 ou N1–N2 (tumeur moyenne ou ganglions limités) Stade III: T3/T4 ou N2–N3 (tumeur avancée localement) Stade IV: M1 métastases à distance				

Figure 3. Classification TNM simplifiée du cancer du sein

b. Les critères histologiques et moléculaires :

Le cancer du sein invasif est ensuite décrit selon plusieurs caractéristiques (4) :

- Le sous type histologique, dont on distingue 2 sous types principaux, les autres étant minoritaires : carcinome canalaire infiltrant, représentant environ 75% des cancers du sein, ou carcinome lobulaire infiltrant représentant environ 15%.
- Le grade histologique (allant de 1 à 3)
- Le statut hormonal à savoir la positivité ou non des récepteurs aux œstrogènes (RE) et/ou des récepteurs à la progestérone (RP), une tumeur étant considérée hormonopositive si RE et/ou RP $\geq 10\%$.
- Le statut du récepteur HER2, une tumeur étant considérée comme HER2 positive en cas de score 3+ en immunohistochimie ou de score 2+ avec amplification sur analyse complémentaire en FISH ou SISH.
- Le Ki67, exprimé en pourcentage, étant le reflet de la prolifération cellulaire tumorale (12).

Ces caractéristiques, principalement le statut hormonal et le statut du récepteur HER2, permettent alors de classer les tumeurs mammaires en différents sous types moléculaires, aboutissant de manière simplifiée à 4 sous types : les tumeurs RH+/HER2- (environ 75% des cancers du sein), les tumeurs RH-/HER2+ (environ 5%), les tumeurs triple positives RH+/HER2+ (environ 10%) et les tumeurs triple négatives RH-/HER2- (environ 10%) (4,13).

C'est à partir de ces caractéristiques tumorales, morphologiques et moléculaires, que va se baser ensuite la prise en charge thérapeutique ultérieure.

5. Traitements :

La prise en charge du cancer du sein localisé associe plusieurs modalités de traitements comprenant principalement chirurgie, chimiothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée, radiothérapie et hormonothérapie.

a. La chirurgie :

La chirurgie est le traitement de base du cancer du sein. Celle-ci peut consister en une exérèse de la zone tumorale sans excision complète de la glande mammaire (tumorectomie ou mastectomie partielle) ou en une exérèse complète de la glande mammaire d'emblée (mastectomie totale). Le type de chirurgie est déterminé principalement par le stade tumoral, les indications de mastectomie totale étant une tumeur avancée localement (T3-T4) ou une tumeur multifocale ou associée à du carcinome in situ de manière étendue (14).

Un geste axillaire est systématiquement associé en cas de cancer invasif, pouvant consister en un curage axillaire (exérèse de l'ensemble des ganglions axillaires) ou en une exérèse du ganglion sentinelle (exérèse du premier relai ganglionnaire uniquement) pouvant être suivi d'un curage complémentaire en cas de positivité à l'analyse extemporanée (15). Un curage axillaire est indiqué d'emblée en cas de tumeur T3 à haut risque, de tumeur T4, ou de tumeur avec atteinte ganglionnaire initiale prouvée histologiquement au diagnostic (14). Une abstention du curage complémentaire après positivité du ganglion sentinelle est discutée dans certains cas selon des critères spécifiques sur la base notamment des résultats de l'étude Z0011 (16).

b. Les traitements médicaux intraveineux :

La chirurgie peut être précédée ou suivie d'une polychimiothérapie, on parle respectivement de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Cette chimiothérapie peut être associée à une thérapie ciblée anti-HER2 en cas de tumeur HER2 positive ou à une immunothérapie dans le cas des tumeurs triple négatives.

Pour les tumeurs RH+ HER2-, une chimiothérapie néoadjuvante sera proposée en cas de tumeur inopérable d'emblée ou localement avancée (17). Une chimiothérapie adjuvante est indiquée en cas de tumeur à haut risque (pT3 ou N1 chez une femme non ménopausée ou N2 chez une femme ménopausée ou grade III). En cas de tumeur de risque intermédiaire l'utilisation de tests génomiques est recommandée afin d'évaluer le bénéfice de son indication (18,19). Le protocole réalisé repose généralement sur un schéma séquentiel Anthracyclines puis Taxanes, éventuellement dose dense, ou un schéma associant Docetaxel et Cyclophosphamide en cas de contre-indication (20,21).

Pour les tumeurs triple négatives il est généralement préféré une stratégie néoadjuvante dès une taille ≥ 1 cm (T1c) par 4 cycles de Carboplatine Paclitaxel suivis de 4 cycles d'EC90 (17,22) pouvant être associée à une immunothérapie par pembrolizumab, poursuivie par la suite en adjuvant (23). En cas de réponse incomplète sur la pièce opératoire une chimiothérapie adjuvante par Capécitabine est recommandée (24,25).

Pour les tumeurs HER2 positives une stratégie néoadjuvante est régulièrement préférée pour les tumeurs de stade $\geq$ T2 et/ou avec atteinte ganglionnaire, par 3 cycles d'Anthracyclines associés à du Cyclophosphamide puis 3 cycles de Taxanes, le tout associé à une thérapie ciblée par Trastuzumab (26). Le Trastuzumab sera poursuivi

en adjuvant en cas de réponse complète sur la pièce opératoire, et switché pour du TDM1 en cas d'absence de réponse complète (27). Le schéma Anthracycline/Cyclophosphamide suivi de Taxanes associé à du Trastuzumab peut également s'envisager en adjuvant en cas de décision de prise en charge chirurgicale première (28). En cas de tumeur T1N0 avec prise en charge chirurgicale première, une chimiothérapie adjuvante par 12 cures de Taxol associées à du Trastuzumab pour 18 cycles (protocole Tolaney) est validée (29)

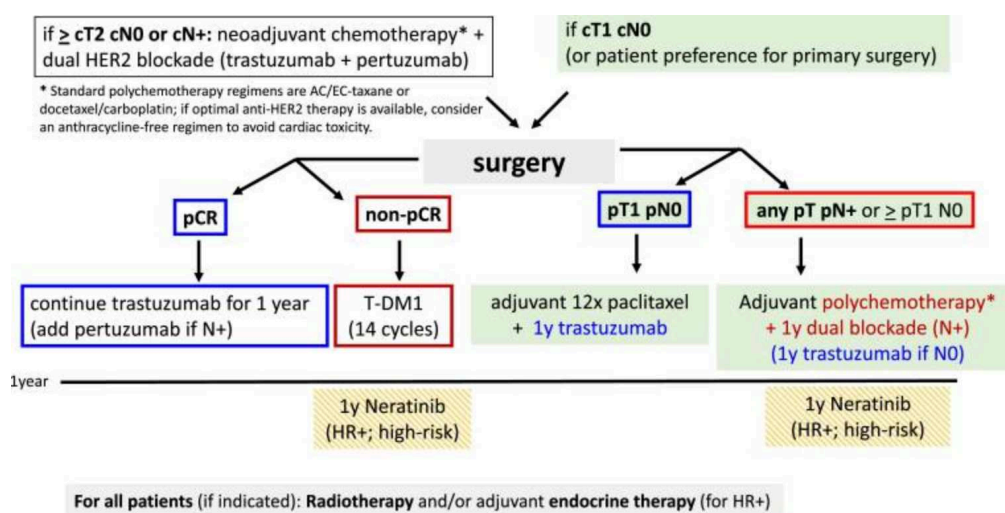


Figure 4. Algorithme de traitement du cancer du sein HER2+ localisé

c. La radiothérapie :

Une radiothérapie adjuvante après mastectomie partielle a montré un bénéfice significatif sur le taux de récurrence locale, elle est donc systématiquement indiquée (30). Elle peut s'effectuer selon un schéma normofractionné ou selon des schémas modérément hypofractionnés, ayant montré une efficacité similaire sans toxicités aiguës ou tardives surajoutées (31–35), voir selon un schéma ultrahypofractionné (36). Un boost de dose peut être réalisé sur lit opératoire, de manière séquentielle (37) ou intégrée (38).

Après mastectomie totale, la radiothérapie de la paroi thoracique n'est pas systématique, indiquée en cas de tumeur T3 ou T4 ou en cas de tumeur avec atteinte ganglionnaire dès le stade N1 (39).

Une irradiation des aires ganglionnaires peut être associée à l'irradiation mammaire/pariétale. Elle est principalement indiquée en cas de tumeur T3 ou T4 et/ou avec atteinte ganglionnaire associée (39) ou en cas de tumeur T1-T2 N1 avec facteurs de risques associés (âge jeune < 40 ans, embolies vasculaire, grade III, T2) (40).

d. Les traitements médicamenteux oraux :

L'hormonothérapie est indiquée pour toute tumeur hormonopositive, généralement pour une durée de 5 ans, parfois prolongée dans certains cas. Le choix se porte sur une hormonothérapie par tamoxifène ou une association agoniste de la LH-RH + inhibiteur de l'aromatase chez les femmes non ménopausées et sur une hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase chez les femmes ménopausées (41). Un traitement par Abemaciclib (Inhibiteur de CDK4/6) peut y être associé pour une durée de 2 ans dans le cas de tumeurs à haut risque de récurrence (N2 ou N1 et T3 ou N1 et de grade histopronostique III) (42).

6. Indications de recherche génétique :

Le cancer du sein est un cancer survenant principalement chez la femme ménopausée avec un âge médian au diagnostic en France de 64 ans (2). Des antécédents personnels ou familiaux ou la survenue d'un cancer du sein chez une femme jeune peuvent amener à la proposition d'un dépistage génétique à la recherche d'une mutation pouvant favoriser la survenue d'une tumeur mammaire. Les critères d'indication au test génétique constitutionnel retenus en France sont actuellement les suivants (43) :

Cancer du sein	CRITERES PERSONNELS
	• Cancer du sein isolé si ○ ≤ 40 ans ○ triple négatif ≤ 60 ans ○ bilatéral ou multifocal ≤ 50 ans ○ chez l'homme • Cancer du sein et de l'ovaire chez une même patiente
	CRITERES FAMILIAUX
	• 3 cas de cancers du sein dans la même branche parentale (soit maternelle, soit paternelle) chez des apparentés au 1^{er} degré (fratrie, enfants, parents) ou au 2^{ème} degré passant par un homme • 2 cas de cancer du sein et/ou de l'ovaire chez des apparentées au 1^{er} degré (ou au 2ème degré par un homme) : ○ Dont un cas de cancer du sein bilatéral ○ Dont un cancer de l'ovaire

5 à 10 % des cancers du sein seraient la conséquence d'une mutation génétique (44).

7. Méthode d'analyse génétique :

Lorsque l'un de ces critères est rempli, une proposition d'analyse génétique est effectuée. En 2017 un groupe de travail a permis de définir le panel de 13 gènes d'intérêt à analyser à la recherche d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein et de l'ovaire, dit panel « HBOC » (Hereditary Breast and Ovarian Cancer panel) (45) (*BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*) (5).

Le développement du séquençage de nouvelle génération (NGS) permet maintenant aux laboratoires d'augmenter leur débit, de réduire le délai d'analyse et d'analyser simultanément les différents gènes impliqués, permettant alors un diagnostic moléculaire large et sensible.

II. Le syndrome de Li Fraumeni

1. Généralités

Le syndrome de Li Fraumeni (SLF) est un syndrome génétique rare de prédisposition aux cancers, de transmission autosomique dominante, lié une mutation constitutionnelle pathogène du gène *Tp53*, situé sur le chromosome 17 (46). Sa prévalence est rare et mal définie, estimée environ entre 1/3500 à 1/20 000 individus (47). Ce syndrome confère un risque très élevé et précoce de cancers multiples, y compris chez l'enfant, incluant principalement ostéosarcomes, sarcomes des tissus mous, corticosurrénales, tumeurs du système nerveux central (SNC), leucémies et cancers du sein (48).

L'identification d'une mutation constitutionnelle pathogène de *Tp53* associée à une histoire personnelle ou familiale de cancers évocatrice permet le diagnostic du syndrome grâce aux critères de Chompret. Ces critères, initialement stricts et définis en 1988, ont évolué du fait de plusieurs révisions, la dernière en date de 2015, ayant abouti à des critères plus larges. (48,49).

Critères de Chompret 2015	Description
1. Tumeur LFS + antécédent familial	Patient avec une tumeur du spectre LFS* avant 46 ans ET au moins un apparenté du 1er ou 2e degré atteint d'une tumeur du spectre LFS (sauf cancer du sein si le cas index a un cancer du sein) avant 56 ans ou ayant plusieurs tumeurs.
2. Tumeurs multiples	Patient avec plusieurs tumeurs (sauf cancers du sein multiples), dont deux appartiennent au spectre LFS, la première étant survenue avant 46 ans.
3. Tumeurs spécifiques	Patient atteint d'un corticosurrénalome (ACC), d'une tumeur du plexus choroïde ou d'un rhabdomyosarcome embryonnaire anaplasique, quel que soit l'antécédent familial.
4. Cancer du sein précoce	Cancer du sein avant 31 ans.

* Spectre tumoral LFS: sarcome des tissus mous, ostéosarcome, tumeur du système nerveux central, corticosurrénalome, cancer du sein prémenopausique.

Tableau 1. Critères de Chompret

Le concept s'est agrandi au fur et à mesure des années en « syndrome de Li Fraumeni Like » ou syndrome de cancer héréditaire lié à une mutation du gène *Tp53*, partageant les mêmes caractéristiques sans en remplir les critères de manière stricte (50,51).

2. Rappels de génétique :

Le génome humain est défini par l'ensemble des chromosomes (au nombre de 46, 23 paires) et donc des gènes d'un individu. Ces chromosomes sont constitués par l'Acide Désoxyribonucléique (ADN), molécule contenant l'information génétique héréditaire sous forme de séquences de bases définies par les nucléotides (A, T, C, G), une succession de 3 nucléotides formant un codon (52). Un gène est un segment précis de l'ADN qui porte l'information nécessaire pour fabriquer une protéine (ou un ARN fonctionnel) aboutissant après transcription puis traduction à une protéine fonctionnelle du corps humain (53,54).

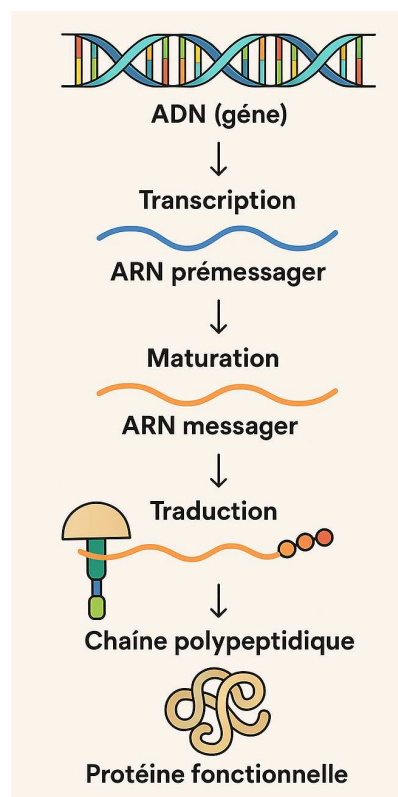


Figure 5. Transformation de l'ADN en protéine fonctionnelle

Une mutation génétique est un changement constitutionnel, permanent et héréditaire, du matériel génétique, pouvant dans certains cas entraîner une altération de la fonction des protéines produites et donc avoir des conséquences phénotypiques sur un individu.

Il existe plusieurs types de mutations, selon le mécanisme mutationnel impliqué. Les principaux types de mutation sont les mutations faux sens (substitution d'un nucléotide qui change un codon codant pour un acide aminé en un autre codon), les mutations non-sens (substitution qui transforme un codon codant en codon stop), les mutations Frameshift (insertion ou délétion d'un nombre de nucléotides qui n'est pas un multiple de 3, ce qui change le cadre de lecture des codons en aval), les mutations Splicing (mutations qui perturbent la reconnaissance des sites d'épissage ou des éléments régulateurs), les mutations par insertion/délétion (ajout ou suppression d'un ou plusieurs nucléotides) et les mutations par réarrangement (modifications structurales du chromosome qui déplacent, inversent ou fusionnent des morceaux d'ADN) (55).

L'impact fonctionnel de ces mutations sur les protéines est variable, selon le type de mutation et le ou les codons impliqués. Cet impact fonctionnel variable a abouti à une classification réalisée par l'American College of Medical Genetics and Genomics (56) graduant les variants de mutations en 5 classes : variant bénin (classe 1), variant probablement bénin (classe 2), variant de signification indéterminée (classe 3), variant probablement pathogène (classe 4) et variant pathogène (classe 5).

3. Physiopathologie des syndromes de cancers héréditaires liés à une mutation de *Tp53* :

Le gène *Tp53* est situé sur le chromosome 17 et est composé de 11 exons, il permet via sa transcription la production de la protéine p53.

En conditions normales la protéine p53 est constamment produite mais rapidement dégradée par la protéine MDM2 à laquelle elle est liée via l'E3 ubiquitine kinase. Ainsi, en l'absence de stress cellulaire, le taux de protéine p53 reste bas. En cas de survenue d'un stress cellulaire et notamment de dommages à l'ADN, on observe une activation de certaines protéines kinases (ATM, ATR, CHK1 et CHK2), permettant une phosphorylation de la protéine p53 et de MDM2, et ainsi une augmentation de sa production (57,58). A noter qu'une boucle de rétrocontrôle existe permettant ainsi une autorégulation du taux de protéine p53. Un excès de protéine p53 entraîne en effet activation de la transcription de MDM2 et ainsi une baisse de son taux (58).

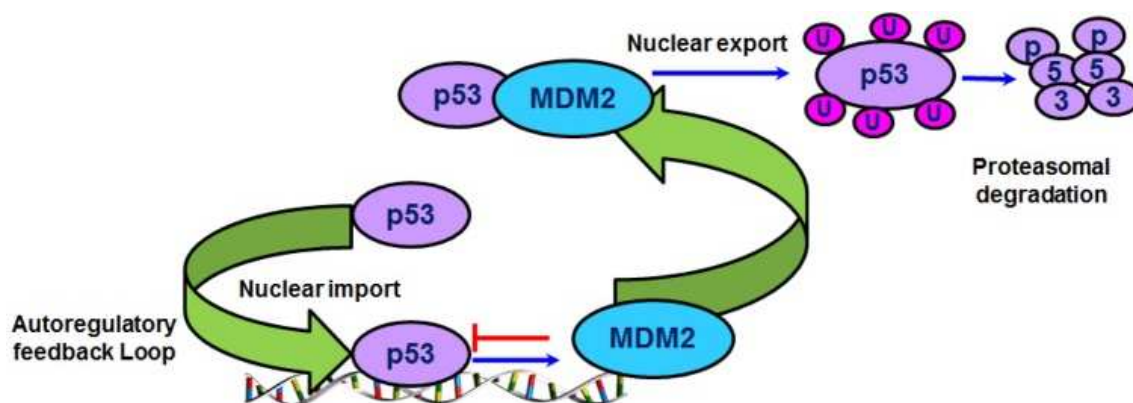


Figure 6. Autorégulation de la protéine p53 via la protéine MDM2

La protéine p53 active ensuite une multitude de gènes cibles, jouant un véritable rôle de chef d'orchestre, et lui conférant un rôle de « protectrice du génome » via 4 grands mécanismes : Arrêt du cycle cellulaire, réparation de l'ADN, apoptose et sénescence.

L'arrêt du cycle cellulaire est permis par la transcription du gène *p21* (*CDKN1A*), bloquant la phase de transition de la phase G1 à la phase S de la réplication cellulaire et permettant ainsi un blocage de la division cellulaire tant que les anomalies ne sont pas réparées.

La réparation de l'ADN est permise par la transcription des gènes impliqués dans la réparation cellulaire et notamment de *GADD45*.

En cas de dommages à l'ADN trop importants, la protéine p53 déclenche une mort ou une senescence cellulaire via la transcription de gènes comme *BAX*, *PUMA* et *NOXA*, évitant ainsi que des cellules anormales ne deviennent cancéreuses (57).

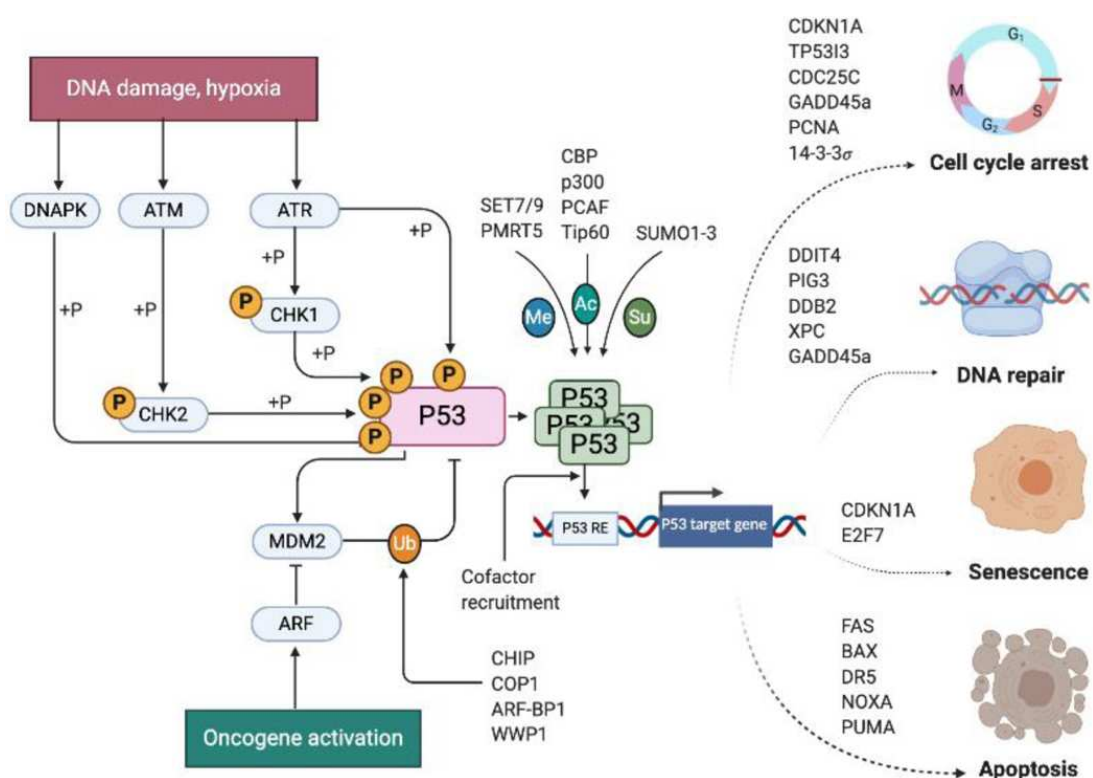


Figure 7. Les 4 principaux mécanismes d'actions de la protéine p53

La protéine p53 permet également une régulation de la glycolyse, favorisant la respiration mitochondriale, une limitation de l'accumulation de radicaux libres et une régulation de la ferroptose.

Le type de mutation le plus fréquemment observé dans le syndrome de Li Fraumeni est la mutation faux sens (59). En cas de mutation pathogène du gène *Tp53* il existe une altération de la production de la protéine pouvant aboutir à une perte de fonction (incapacité à activer ses gènes cibles), un gain de fonction (certaines protéines p53 mutées recrutent de nouveaux cofacteurs favorisant l'invasion, l'angiogenèse, et l'instabilité chromosomique), ou à un effet dominant négatif (la protéine p53 mutée s'associe à la protéine p53 normale formant un tétramère et bloquant son action). Ainsi les dommages à l'ADN ne sont pas réparés correctement et les cellules endommagées continuent à se diviser en accumulant les anomalies génétiques, ceci aboutit à une instabilité génomique favorisant la cancérogénèse (57).

La transmission du syndrome de Li Fraumeni se fait de manière autosomique dominante, un seul allèle muté hérité suffit.

4. Risque de cancer et modalités de surveillance :

La pénétrance de la mutation est élevée avec un risque de cancer au cours de la vie proche de 100% (50,51,60). Cette pénétrance importante est notamment expliquée chez la femme par le risque fortement accru de cancer du sein avec un risque cumulé proche de 80% à 65 ans, la majorité survenant à des âges jeunes (48,61). Du fait de ce risque, des recommandations des protocoles de surveillance ont émergé suites à un consortium international coordonné par des équipes américaines et canadiennes ayant abouti au protocole de surveillance type « Toronto » (51,62). De manière générale, ce protocole recommande à partir de l'âge de 1 an la réalisation d'une échographie abdominale tous les 3 à 4 mois associée à la réalisation d'une IRM corps entier et d'une IRM cérébrale injectée annuelles. Chez la femme s'y ajoute la recommandation de réalisation d'une IRM mammaire annuelle à partir de 20 ans (62).

Type de tumeur/cancer	Méthode de dépistage/prise en charge	Âge de début	Fréquence
Évaluation générale	Examen physique complet, y compris des extrémités	Naissance	Tous les 6 mois
Cancer du sein	IRM	20 ans	Tous les ans
Sarcomes des tissus mous/ostéosarcomes	IRM corps entier sans contraste	Naissance	Tous les ans
SNC	IRM cérébrale injectée dédiée	Naissance	Tous les ans
ACC (carcinome corticosurrénalien)	Échographie abdominale et pelvienne	Naissance	Tous les 6 mois
Mélanome	Évaluation cutanée	Naissance	Tous les ans

Tableau 2. Recommandations détaillées de la surveillance chez les patients adultes atteints d'un syndrome de Li Fraumeni selon le protocole de Toronto (63)

La détection précoce de tumeurs primitives via la mise en place de ce protocole de surveillance strict a montré un bénéfice en termes de survie globale. Une étude incluant 89 patients atteints d'une mutation pathogène de *Tp53* a comparé un groupe de patients chez qui ce protocole de surveillance avait été appliqué contre un autre groupe chez qui cette surveillance stricte n'avait pas été mise en place. Elle a montré une différence significative en terme de survie globale avec une survie globale à 5 ans de 88,8% dans le groupe avec surveillance contre 59,6% dans le groupe non surveillé (64).

5. Radiosusceptibilité et radiosensibilité

Les patients atteints de SLF semblent présenter un risque accru de second cancer en zone irradiée, on peut parler alors de radiosusceptibilité accrue, définie comme la prédisposition aux cancers radio-induits liée à la transformation cellulaire et à l'instabilité génomique. La radiosusceptibilité est à ne pas confondre avec la radiosensibilité, définie comme la prédisposition aux effets indésirables tissulaires liés à la mort cellulaire radio induite (65,66). Cette radiosensibilité ne semble quant à elle pas augmentée chez les patients porteurs d'une mutation pathogène de *Tp53* (67).

Les seconds cancers, et en particulier les sarcomes, sont une complication rare mais reconnue de la radiothérapie. Le risque de sarcome en terrain irradié dans la population générale est faible, estimé inférieur à 0,5% (68) mais semble augmenté chez les patients atteints d'un syndrome de Li Fraumeni.

Cette radiosusceptibilité a été prouvée chez la souris, avec une étude de E. Kasper montrant un taux de tumeurs en zone irradiée significativement plus important chez les souris *Tp53* mutée comparée aux souris non mutée *Tp53* avec un Hazard Ratio de 4.3 (95% CI [1.7 - 10.6]) (69).

Chez l'homme cette radiosusceptibilité a également été étudiée. On peut citer principalement une étude de G. Bougeard retrouvant un taux de 30% de tumeurs radio-induites dans une cohorte de 64 patientes irradiées (48). Concernant spécifiquement le risque de sarcomes radio induits, on peut citer principalement deux études évaluant ce risque chez les patientes avec SLF irradiées dans le cadre d'un cancer du sein : l'étude de V. Petry retrouvant 10% de sarcomes radio-induits parmi 30 patientes irradiées (70) ou encore l'étude de RL. Sandoval retrouvant un taux de 4,8% de sarcomes radio-induits parmi 79 patientes irradiées (71).

Les syndromes de cancers héréditaires liés à une mutation de *Tp53* représentent donc une entité complexe, prédisposant à de nombreux cancers et ce à des âges précoces, et notamment au cancer du sein. La radiothérapie fait partie des armes thérapeutiques classiques utilisées dans le traitement multimodal du cancer du sein mais son indication doit être pondérée dans cette population posant le problème d'une radiosusceptibilité accrue. Notre étude est donc une étude rétrospective, multicentrique, décrivant le schéma locorégional de traitement chez des patientes avec mutation germinale pathogène de *Tp53* identifiée et prise en charge pour un cancer du sein localisé ainsi que leur devenir oncologique en fonction de la prise en charge réalisée.

ARTICLE KSeinp53 : A multicenter retrospective study describing the management of localized breast cancer in patients carrying a *Tp53* germline mutation.

Abstract

Background : *Tp53* germline mutations, associated with Li-Fraumeni syndrome, confer a near-100% lifetime cancer risk, including a markedly increased risk of early-onset breast cancer and secondary radiation-induced malignancies. Optimal locoregional management in this population remains a challenge.

Methods : We conducted a multicenter retrospective study across three high-volume French cancer centers. Women with localized breast cancer and confirmed *Tp53* pathogenic or likely pathogenic germline mutations diagnosed between 2005 and 2022 were included. Clinical, pathological, therapeutic data, and outcomes were analyzed.

Results : Among 44 screened patients, 33 met the inclusion criteria. Median age at breast cancer diagnosis was 33 years. Most tumors were hormone receptor–positive and/or HER2-positive. Twenty-one patients underwent radiation therapy (63%), Two patients had their radiotherapy volumes adjusted and eight patients had their surgical plans adjusted to avoid radiotherapy. Thirteen patients underwent prophylactic total mastectomy (39%). During a median follow-up of 7.6 years, 27% developed contralateral breast cancer, and 27% developed a second malignancy. Radiation-induced tumors occurred in 23.8% of irradiated patients, including two sarcomas (9.5%). Median invasive disease-free survival was 7 years. Five- and 10-year overall survival rates were 97% and 73.7%, respectively.

Conclusions : Patients with *Tp53* germline mutations and localized breast cancer face high risks of contralateral and radiation-induced malignancies. Early identification of *Tp53* carriers is essential to guide personalized strategies—favoring mastectomy and minimizing radiotherapy—to improve long-term outcomes.

Keywords: *Tp53*; Li-Fraumeni syndrome; hereditary breast cancer; radiosusceptibility; radiation-induced malignancies.

Introduction

Li-Fraumeni syndrome, characterized by germline mutations in the *Tp53* gene encoding the p53 protein, is a hereditary cancer predisposition syndrome (72). First described in 1969 by Frederick Li and Joseph Fraumeni, it is defined by the Chompret criteria, which generally include the occurrence of a tumor within the Li-Fraumeni spectrum before the age of 46, in association with a family history of cancer (60,73). Advances in sequencing technologies, particularly next-generation sequencing (NGS) and multigene panel testing, have led to increased detection of *Tp53* mutations, even among young patients without a significant family history of cancer, thereby broadening the concept to that of *Tp53*-related hereditary cancer syndrome.(45,51).

The *Tp53* tumor suppressor gene (17p13.1) is located on the short arm of chromosome 17 and comprises 11 exons. The p53 protein plays a central role in maintaining genomic stability through four key mechanisms: cell-cycle arrest, DNA repair, senescence, and apoptosis (74). Pathogenic variants of *Tp53* impair p53 protein function, leading to a markedly increased lifetime risk of carcinogenesis, often at an early age. The lifetime cancer risk approaches 100% (50,51,60) encompassing a wide spectrum of malignancies, most commonly osteosarcomas, soft tissue sarcomas, adrenocortical carcinomas, central nervous system tumors, leukemias, and breast cancers (48). Among these, breast cancer is the most frequent, accounting for 25–

30% of cancers in this population, with a cumulative risk estimated at 80–85% by age 65, the majority occurring before the age of 31(48,61).

Another major clinical challenge in this syndrome is the heightened risk of radiation-induced malignancies, well established in murine models (69) and confirmed in humans, with reported rates of 5–30% of tumors arising within previously irradiated fields (48,70,71,75,76), compared to only 0.1–0.2% in the general population (68,77). A 2018 study by E. Kasper demonstrated a marked reduction in p53 transcriptional activity following exposure of murine cells to genotoxic agents, including X-rays, suggesting impaired transcriptional response to DNA damage in the presence of *Tp53* mutations.(69).

Thus, the decision to administer adjuvant radiotherapy in this population represents a considerable challenge for radiation oncologists, who must weigh the potential benefit of reducing locoregional recurrence against the increased risk of radiation-induced tumors. Locoregional treatment strategies are sometimes adapted, such as performing a total mastectomy instead of breast-conserving surgery, in order to avoid the need for adjuvant radiotherapy (67).

Given that the management of localized breast cancer typically involves multiple therapeutic modalities, including radiotherapy, the optimal treatment strategy for these patients remains a matter of debate. Furthermore, their long-term oncological outcomes remain insufficiently described. To address this gap, we conducted a multicenter retrospective study in high-volume cancer centers, describing the locoregional management of patients with germline pathogenic *Tp53* mutations diagnosed with localized breast cancer.

Material and methods :

Three high-volume cancer centers participated in this study: Centre Oscar Lambret (Lille), Centre François Baclesse (Caen), and Centre Henri Becquerel (Rouen). Patients were eligible if they carried a germline *Tp53* mutation and had a first diagnosis of non-metastatic breast cancer between January 2005 and February 2022. Clinical data were retrospectively collected from electronic medical records at each center.

The diagnosis of breast cancer was established on core needle biopsy, with the date of biopsy considered as the date of diagnosis. Localized disease was confirmed through imaging demonstrating the absence of metastatic lesions.

All patients underwent germline *Tp53* testing, before or after the cancer diagnosis, with identification of either a pathogenic or likely pathogenic variant, classified according to the American College of Medical Genetics and Genomics (56). Variants of uncertain significance (class 3) were excluded from the study due to their unclear clinical impact (78). Most genetic tests were reanalyzed at the University Hospital of Rouen for diagnostic confirmation. Written informed consent for the use of medical data was obtained from all patients.

Tumor characteristics collected included size, histologic grade, Ki-67 index, nodal status, TNM stage according to the 2018 AJCC classification, hormone receptor status, and HER2 status. Tumors were considered hormone receptor–positive if estrogen or progesterone receptor expression exceeded 10%. HER2 positivity was defined as immunohistochemistry (IHC) 3+, or IHC 2+ with confirmatory FISH analysis.

Surgical data were collected according to the type of breast surgery (partial vs. total mastectomy) and axillary management (sentinel lymph node biopsy vs. axillary dissection). Chemotherapy details were also collected, including the type of regimen, and any premature discontinuation due to toxicity.

In cases where radiotherapy was delivered, data on treatment technique, irradiated volumes, and radiation doses were recorded.

Oncological outcomes included recurrence of the index tumor (local, locoregional, or metastatic), development of contralateral breast cancer, and occurrence of a second primary malignancy, categorized according to whether it arose within or outside the previously irradiated field. Radiation-induced malignancies were defined as tumors occurring within the fields of adjuvant breast irradiation, irrespective of histology

All data were analyzed using standard descriptive statistics. Categorical variables were reported as counts and percentages. Continuous variables were reported as medians with ranges, and as means with standard deviations. The number of missing data points was specified for each variable.

Median follow-up was estimated using the reverse Kaplan-Meier method (Schemper's method), from the date of biopsy until the date of last contact for patients that were alive at their last follow-up.

Invasive disease-free survival (iDFS) was defined as the interval from the date of biopsy to the first occurrence of any of the following events: locoregional recurrence, distant recurrence, contralateral invasive breast cancer, second cancer, or death from any cause. Patients alive without events were censored at the date of last follow-up.

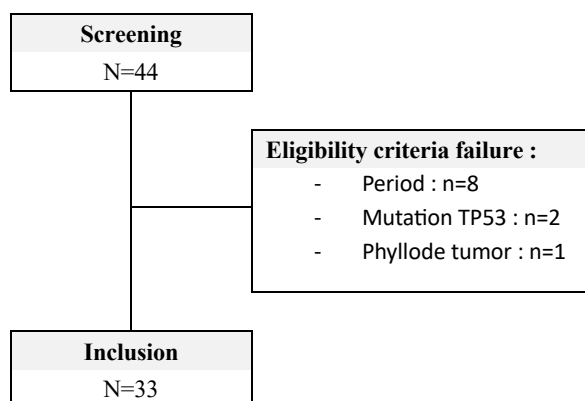
Cumulative incidences of locoregional recurrence, distant recurrence, contralateral invasive breast cancer, and second cancers were estimated using the Kalbfleisch and Prentice method, accounting for competing risks (other types of recurrence, second cancers, or death). Patients alive without events were censored at the date of last follow-up.

Results :

Study population :

Of 44 patients screened for study eligibility, 33 were included in the analysis: 15 at Centre Oscar Lambret, 10 at Centre Henri Becquerel, and 8 at Centre François Baclesse. Reasons for exclusion included treatment outside the study period (8 patients), presence of a germline mutation other than *Tp53* (2 patients), and one case of phyllodes tumor, excluded due to distinct histology and management ([Figure 1](#)).

Figure 1. Flow chart



Genetic analysis :

Six patients (18%) were identified as *Tp53* mutation carriers prior to breast cancer diagnosis, whereas 27 patients (82%) were diagnosed after cancer onset.

The most frequent alteration was a missense mutation (n=16), followed by nonsense mutations (n=3), frameshift mutations (n=3), deletions (n=3), mosaic mutations (n=2), and one splicing mutation.

Mutations most commonly involved exon 8 (n=5), followed by exons 4, 6, and 7 (n=3 each). In total, 23 distinct variants were identified across the cohort.

Multigene panel testing was the most frequent method of detection (80%). Targeted *Tp53* analysis was performed in three patients due to identification of the mutation in a relative, while three others underwent specific panel because of a personal or family history suggestive of LFS ([Table 2](#)).

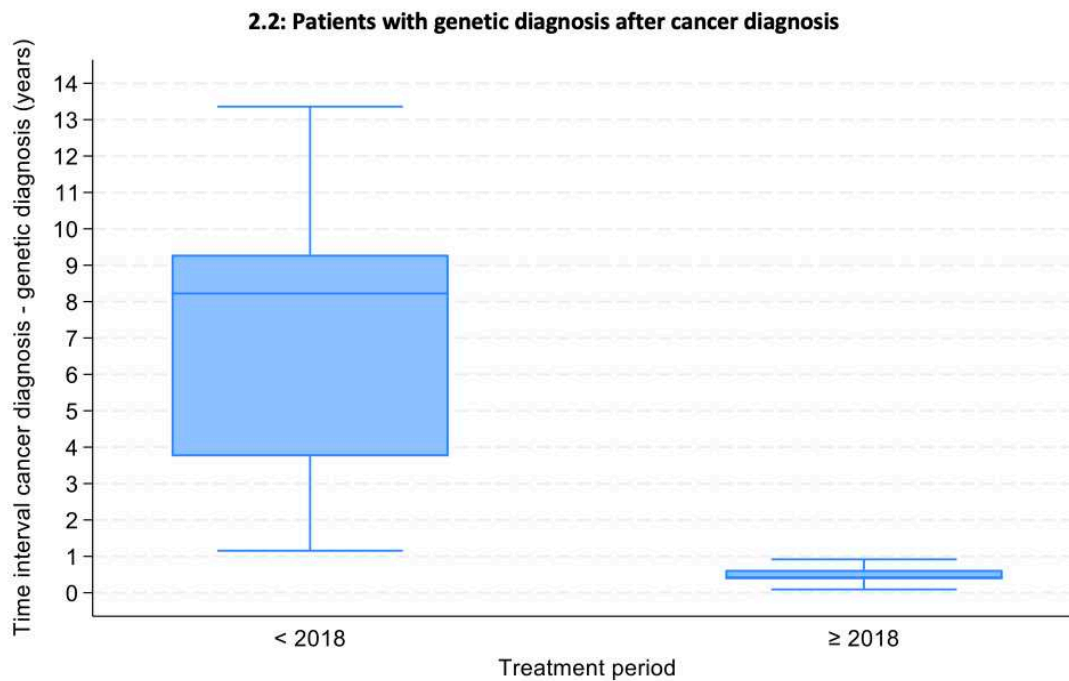
The year 2018 appeared as a turning point in the adoption of multigene panels. Before 2018, initial testing usually focused on *BRCA1/2*, with *Tp53* mutations identified only after disease recurrence or subsequent events. After 2018, *Tp53* mutations were typically identified within the first year following breast cancer diagnosis.

Among patients diagnosed after cancer onset, the median interval between tumor diagnosis and genetic confirmation was 15 months (range, 1.1 months–13.4 years). For patients diagnosed before 2018 (n=18, 55%), this median interval was 8.2 years (13,9 month–13,4 years), compared to 5 months (1,1 month–11month) after 2018 (n=15, 45%) ([Figure 2.2](#)).

Table 1. Patients characteristics and previous history of cancer

Characteristics (N=33)	
Age at genetic diagnosis (y) (n=31)	
Mean (SD)	37.6 (8.5)
Median	37.0
Min; Max	24.0; 56.0
Age at cancer diagnosis (y)	
Mean (SD)	34.3 (7.5)
Median	33.0
Min; Max	24.0; 50.0
Discovery of the disease through	
Symptoms	26 (78.8%)
Screening	7 (21,2%)
Mutation p53 type (n=28)	
Missense	16 (57.1%)
Nonsense	3 (10.7%)
Frameshift	3 (10.7%)
Splicing	1 (3.6%)
In frame insertion / deletion	3 (10.7%)
Mosaic mutation	2 (7,1%)
Mutation identification timing	
Before cancer diagnosis	6 (18.2%)
After cancer diagnosis	27 (81.8%)
Time interval cancer diagnosis - genetic diagnosis (n=31)	
Mean (SD)	34.5 months (57m)
Median	9.0 months
Min; Max	-8.2 years; 13.4 years
Identification method	
Multigene panel HBOC	27 (81.8%)
Targeted analysis	3 (9.1%)
Restricted panel	3 (9.1%)
Exon (n=20)	
2 to 6	1 (5 %)
3	1 (5 %)
4	3 (15 %)
5	2 (10 %)
6	3 (15 %)
7	3 (15 %)
8	5 (25 %)
9	1 (5 %)
10	1 (5 %)
Personal history of cancer	3 (9.1%)
Other synchronous cancer	2 (6.1%)

n= number of data available. If nothing specified: data available for all patients.



The median age at breast cancer diagnosis was 33 years (range, 24–56). Eleven patients (33%) were diagnosed before the age of 31.

A history of cancer was present in three patients, two of whom had a history of cancer belonging to the classic spectrum of Li-Fraumeni syndrome, namely a history of adrenocortical carcinoma at the age of 21 for one patient and a history of rhabdomyosarcoma at the age of 3 followed by glioblastoma at the age of 25 for another patient. The third case involved a history of melanoma of the ankle at the age of 28. Two cancers were discovered synchronously with breast cancer, namely a clear cell carcinoma of the kidney and a left axillary immunoblastic TFH lymphoma discovered during sentinel lymph node biopsy.

Tumor characteristics

Breast tumors were most often detected after clinical symptoms prompting further evaluation (79%). Among them, two patients were known to carry a pathogenic mutation of *Tp53* ; six cases (18%) were diagnosed in the context of individual screening, and one case (3%) through organized screening.

All tumors were invasive ductal carcinomas (100%). The most frequent subtype was HR+/HER2+ (n=13, 40%), followed by HR+/HER2– (n=8, 24%), HR–/HER2+ (n=7, 21%), and triple-negative tumors (n=5, 15%). Overall, 57% of tumors were HER2 positive, a significantly higher proportion than in the general population (~15%), consistent with previously reported features of *Tp53*-related breast cancers (4,13).

Four patients (12%) presented with bilateral tumors at diagnosis. Two cases involved contralateral DCIS, while the other two involved contralateral invasive carcinomas (one with concordant histology, one with discordant histology).

Most tumors were stage II (n=14, 44%). Twenty-four patients (77%) had T1–T2 tumors, and 18 (56%) had nodal involvement. The majority of tumors were grade 3 (56%) (Table 3).

Table 2. Tumor characteristics

Characteristics (N=33)	
Cancer side	
Right	14 (42.4%)
Left	15 (45.5%)
Bilateral	4 (12.1%)
T stage* (n=31)	
T1	12 (38.7%)
T2	12 (38.7%)
T3	4 (12.9%)
T4	3 (9.7%)
N stage* (n=32)	
N0	14 (43.8%)
N1	12 (37.5%)
N2	4 (12.5%)
N3	2 (6.2%)
Histology	
Ductal carcinoma	33 (100.0%)
CIS if invasive cancer	13 (39.4%)
Staging* (n=32)	
I	8 (25.0%)
II	14 (43.8%)
III	10 (31.2%)
Grade of differentiation* (n=32)	
Grade I	1 (3.1%)
Grade II	13 (40.6%)
Grade III	18 (56.3%)
Gx	1
Ki67* (n=22)	
Mean (SD)	39.1 (24.2)
Median	40.0
Min; Max	1.0; 90.0
Categorical :	
<15%	4 (18.2%)
≥15%	18 (81.8%)
Hormone receptors status*	
Negative (ER<10% and PR<10%)	13 (39.4%)
Positive (ER ≥10% or PR ≥10%)	20 (60.6%)
HER2 status*	
Negative (IHC 0 or IHC + or IHC ++ with SISH not amplified)	14 (42.4%)
Positive (IHC +++ or IHC ++ with SISH amplified)	19 (57.6%)
Global HR and HER2 status*	
Triple negative (ER<10% and PR<10% and HER2 negative)	5 (15.2%)
HR- HER2+	7 (21.2%)
HR+ HER2-	8 (24.2%)
HR+ HER2+	12 (36.4%)
HR+ HER2- on 1 breast and RH- HER2+ on the other	1 (3.0%)

n = number of data available. If nothing specified: data available for all patients.

*For these characteristics, the maximal or most pejorative value by patient was reported in case of bilateral cancer.

Surgery :

All patients underwent breast surgery. Fifteen had unilateral total mastectomy (45.5%), 14 underwent unilateral partial mastectomy (42.4%), three underwent bilateral total mastectomy (9.1%), and one underwent bilateral partial mastectomy (3%).

The mutation was known prior to surgery in 13 patients (39%). Among them, 11 underwent upfront total mastectomy (6 for therapeutic reasons, 5 to avoid radiotherapy). Five of the six therapeutic mastectomies were followed by irradiation, 3 involving the wall and lymph node areas and 2 involving lymph node irradiation only. One patient did not receive adjuvant irradiation despite an initial T3N0 lesion. Two patients underwent partial mastectomy despite a known *Tp53* mutation—one due to synchronous glioblastoma (no adjuvant therapy) and one with subsequent adjuvant radiotherapy.

The mutation was not known prior to surgery in 20 patients (61%). Upfront total mastectomy was performed in seven patients (35%), including 5 for therapeutic purposes and 2 at the request of patients. Thirteen patients underwent breast-conserving surgery, 10 of whom received adjuvant irradiation. For three patients, *Tp53* mutations were identified postoperatively, leading to completion mastectomy and contralateral prophylactic mastectomy to avoid adjuvant radiotherapy.

A total of 13 patients underwent prophylactic total mastectomy (39%), including 7 contralateral prophylactic total mastectomies performed at the same time as cancer surgery and 3 contralateral total mastectomies performed later than cancer surgery (17 months, 2 years, and 5 years later). Three patients who were not known to have a pathogenic *Tp53* mutation at the time of initial treatment and who were treated with partial surgery followed by adjuvant radiation underwent totalization of the surgery a

few years later, combined with contralateral prophylactic total mastectomy. The median interval for prophylactic surgery was 12.1 months (Table 4).

Table 3. Surgery characteristics

Characteristics (N=33)	
Time interval biopsy - surgery (months)	
Mean (SD)	4.0 (2.6)
Median	5.0
Min; Max	0.4; 7.7
Surgery type	
Unilateral Partial mastectomy	14 (42.4%)
Unilateral Total mastectomy	15 (45.5%)
Bilateral Partial mastectomy	1 (3.0%)
Bilateral Total mastectomy	3 (9.1%)
Lymph node surgery	
None	1 (3.0%)
Sentinel nodes	11 (33.3%)
Lymph nodes dissection	21 (63.6%)
Number of lymph nodes (n=28)	
Mean (SD)	8.3 (5.5)
Median	8.5
Min; Max	1.0; 23.0
Number of positive lymph nodes (n=31)	
Mean (SD)	1.4 (2.6)
Median	0.0
Min; Max	0.0; 12.0
Number of patients with positive lymph nodes (n=31)	11 (35.5%)
Number of patients with positive lymph nodes in capsular rupture (n=31)	6 (19.4%)
If positive nodes : number of positive lymph nodes (n=11)	
Mean (SD)	3.8 (3.2)
Median	3.0
Min; Max	1.0; 12.0
If positive nodes : number in capsular rupture (n=11)	
Mean (SD)	1.1 (1.2)
Median	1.0
Min; Max	0.0; 3.0
Margins (n=32)	
R0	31 (96.9%)
R1	1 (3.1%)
Breast prophylactic surgery in case of unilateral surgery (n=29)	13/29 (44.8%)
Type of surgery :	
Contralateral mastectomy	7 (24.1%)
Bilateral total mastectomy	5 (17.2%)
Unilateral total mastectomy after partial mastectomy	1 (3.5%)
Time interval cancer surgery - prophylactic surgery (months) (n=14)	
Mean (SD)	32 months (48.7)
Median	12.1 months
Min; Max	(0-13 years)

n= number of data available. If nothing specified: data available for all patients.

Chemotherapy

Sixteen patients (48.5%) received neoadjuvant chemotherapy, 12 (36.4%) adjuvant chemotherapy, and 5 received no chemotherapy (15,1%).

The most frequently used chemotherapy protocol, whether neoadjuvant or adjuvant, was anthracycline-based followed by taxanes (n=12, 36%). Of the 20 HER2-positive patients, 17 received targeted therapy with trastuzumab (85%). The reasons for not administering complementary targeted therapy were deliberate therapeutic abstention, initial treatment abroad, and unknown reasons.

No cases of premature discontinuation due to toxicity were observed ([Annexe 1](#))

Radiotherapy :

Twenty-one patients underwent radiation therapy (63%), 11 after partial mastectomy (33%) and 10 after total mastectomy (30%). *Tp53* mutation was known before irradiation in 6 patients (18%) and was performed mainly after total mastectomy (n= 5 patients) compared to a single irradiation after partial mastectomy. The mutation was not known before irradiation in 15 patients (45%).

Radiotherapy was delivered using IMRT in 6 patients (18%), 3D in 7 patients (21%) and 2D in one patient (3%). Treatment was performed using photon therapy in 17 patients (80%) and proton therapy in 4 patients (20%). The median dose delivered to the breast or wall and to the lymph node areas was 50 Gy, and the median boost dose was 16 Gy. Treatment was mainly fractionated into 25 fractions (n=11, 52%) or 31 to 33 fractions (n=5, 24%).

Thirteen patients received lymph node irradiation (43%). Irradiation was performed on the supraclavicular area (IV) in all patients (100%), the subclavicular area (II, III) in 7

patients (23%), the internal mammary chain in 9 patients (30%), and the axillary area (I) in 3 patients (10%). Lymph node irradiation was performed after partial mastectomy in 4 patients (30%) and after total mastectomy in 9 patients (70%).

Four patients (12%) with lymph node involvement at diagnosis were not irradiated due to the discovery of a *Tp53* mutation, two patients with stage III tumors were not irradiated due to the discovery of the mutation.

Of the 15 patients who underwent initial partial mastectomy, four (27%) did not receive follow-up radiation therapy in accordance with standard recommendations: three because of the totalization of the partial mastectomy following the discovery of the *Tp53* mutation, and one because of a deliberate decision not to treat (history of glioblastoma prevailing over adjuvant breast radiation therapy).

Two patients received lymph node irradiation without associated parietal irradiation. All patients irradiated after total mastectomy were N+ at diagnosis. Details on irradiation volumes and doses are available in [Annexe 2](#).

Hormonotherapy :

Twenty patients had a diagnosis of hormone-sensitive tumor (61%), and all received adjuvant hormone therapy (100%). Fourteen patients (42%) received tamoxifen, three patients (9%) received an aromatase inhibitor, and two patients (6%) received dual endocrine therapy. The type of endocrine therapy was unknown for one patient (3%).

The median duration of hormone therapy was 5 years. Four premature discontinuations of endocrine therapy were observed (22%), three due to pregnancy and one due to disease recurrence.

Oncologic outcomes :

At analysis, 28 patients were alive, with a median follow-up of 7.6 years (range, 1.7–17.6 years) ([Annexe 3](#)). Five patients (15%) experienced locoregional recurrence, 5 patients (15%) developed metastatic recurrence, 9 patients (27%) developed contralateral breast cancer, 9 patients (27%) developed at least one second primary cancer

Among patients who developed a second cancer, five developed cancer in the irradiated area (15%), including two sarcomas (one leiomyosarcoma and one pleomorphic sarcoma) that occurred five years and six years after the end of radiotherapy. The rate of second cancers in the irradiated area is 5/21 (23.8%), and the rate of sarcomas in the irradiated area is 2/21 (9.5%).

The other tumours that occurred in the irradiated area were a benign subcutaneous spindle cell tumour of the left chest wall, a follicular oncocytic cell neoplasm of the thyroid gland that occurred after irradiation of the supraclavicular lymph node area, and a squamous cell carcinoma of the upper left lung lobe that occurred after adjuvant irradiation of the left breast without associated lymph node irradiation. The other secondary cancers are detailed in [Table 8](#) and corresponded to a pulmonary adenocarcinoma, an IDH-unmutated anaplastic astrocytoma, a melanoma, and a leiomyosarcoma of the psoas.

Five patients died (15%): two from breast cancer, one from a previous cancer (glioblastoma), one from a second cancer (brain tumour) and one from another cause (suicide).

Table 4. Oncologic events and death

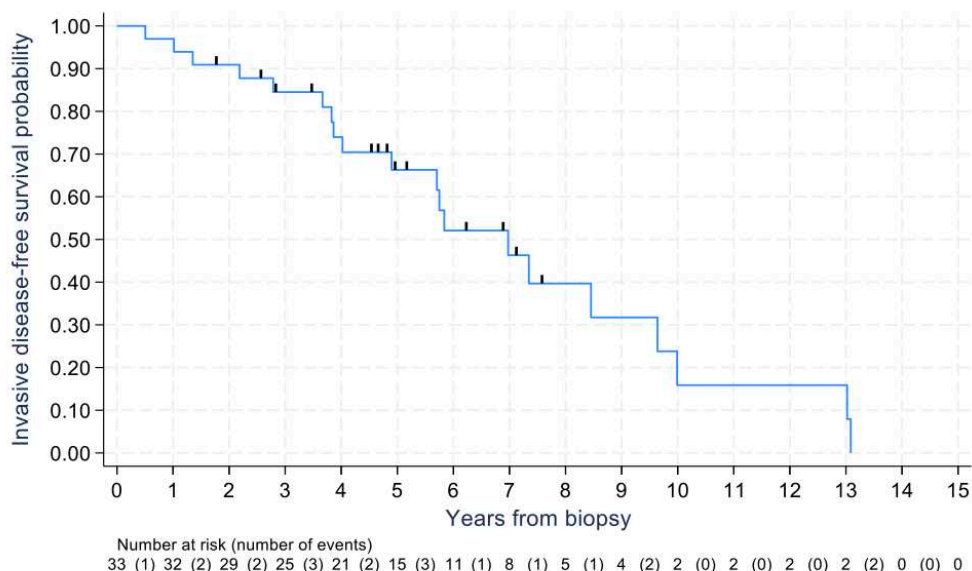
Characteristics (N=33)	
Death	5 (15.2%)
Previous cancer	1 (3.0%)
Breast cancer	2 (6.1%)
Second cancer	1 (3.0%)
Other reason	1 (3.0%)
Locoregional recurrence (local and/or regional)	5 (15.2%)
Local recurrence	5 (15.2%)
Regional recurrence	2 (6.1%)
Metastatic recurrence	5 (15.2%)
Contralateral breast cancer	9 (27.3%)
Second cancer	9 (27.3%)
Second cancer in irradiated areas	5 (15.2%)
Localization and histology of second cancer	
Lung*	2 (6.1%)
Mastectomy scar*	1 (3.0%)
Prosthetic area*	1 (3.0%)
Chest wall*	1 (3.0%)
Brain	1 (3.0%)
Calf	1 (3.0%)
Psoas	1 (3.0%)
Thyroid*	1 (3.0%)
Histologic type of second cancer	
Adenocarcinoma	1 (3.0%)
Squamous cell carcinoma	1 (3.0%)
Sarcoma	3 (9.1%)
Other :	4 (12.1%)
IDH-unmutated anaplastic astrocytoma	1
Follicular oncocyctic cell neoplasm	1
Subcutaneous spindle cell tumor	1
Melanoma	1

*second cancer in irradiated areas

For lung cancers, only squamous cell carcinoma occurred in irradiated area

Overall, 20 patients experienced recurrence, contralateral cancer, second cancer, or death. Median invasive disease-free survival was 7 years (95% CI: 4.9–9.6 years) (Figure 5)

Figure 5. Invasive disease-free survival



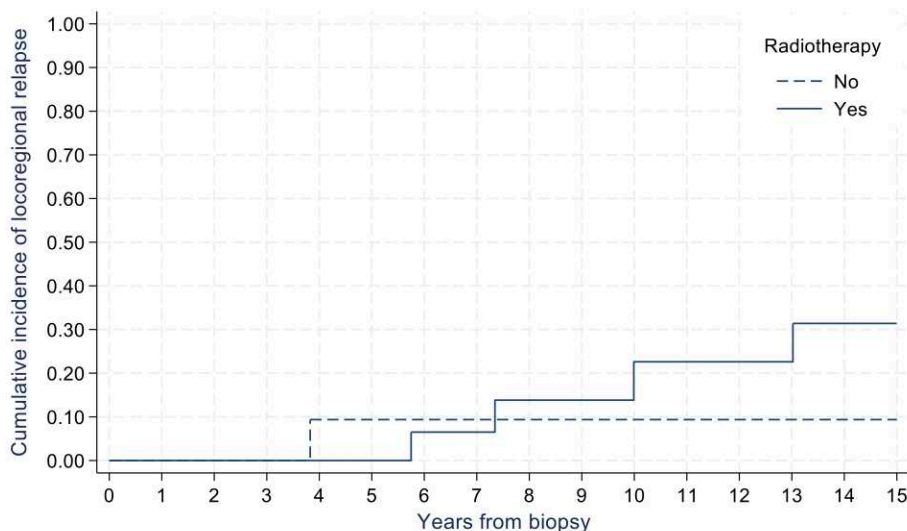
The cumulative incidence of locoregional recurrence at 5 and 10 years was 3.5% and 22.8%. The cumulative incidence of locoregional recurrence did not differ significantly between patients who received radiotherapy and those who did not ($p=0.80$, SHR=1.3 (95% CI : 0.2-9.8)). (Table 9 ; Figure 7).

Table 9. Cumulative incidence of locoregional relapse according to irradiation status

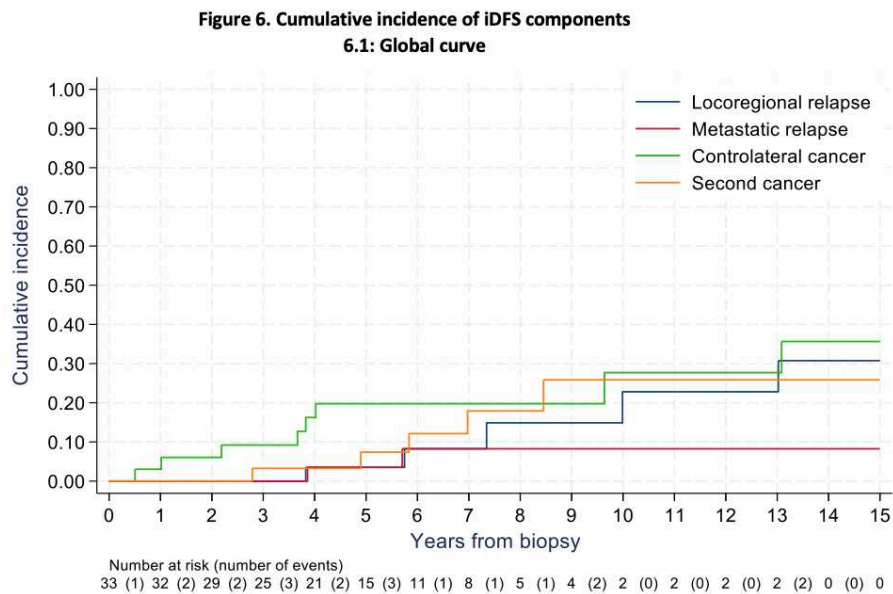
Characteristics	Non-irradiated patients N=12	Irradiated patients N=21	
Locoregional relapse			p-value=0.80 SHR*=1.3 (95%CI : 0.2-9.8)
Number of locoregional relapse as first event	1	4	
Number of competitive risk events	5	10	
3-year cumulative incidence (%) (95% CI)	0%	0%	
5-year cumulative incidence (%) (95% CI)	9.4% (1.4-50.2%)	0%	
10-year cumulative incidence (%) (95% CI)	9.4% (1.4-50.2%)	22.6% (7.9-55.0%)	

*SHR=sub-hazard ratio

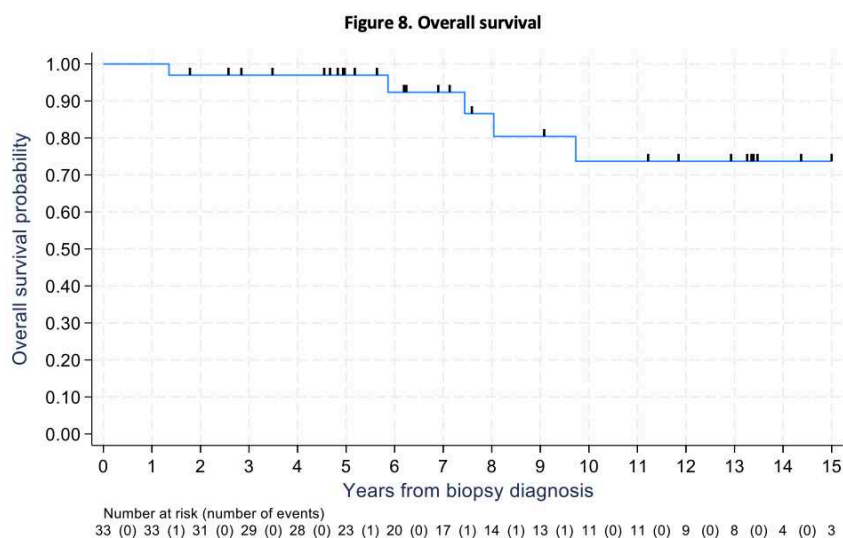
Figure 7. Cumulative incidence of locoregional relapse according to irradiation status



The cumulative incidence of metastatic recurrence at 5 and 10 years was 3.5% and 8.3%. The cumulative incidence of contralateral metachronous breast cancer at 5 and 10 years was 19.8% and 27.7%. The cumulative incidence of second cancer at 5 and 10 years was 7.4% and 25.9%. (Figure 6 ; Annexe 4)



The overall survival rate at 5 and 10 years was 97% (95% CI: 80.4–99.6) and 73.7% (95% CI : 46.5–88.6) (Figure 8).



Discussion :

Hereditary *Tp53*-related cancer syndrome is a rare and complex entity. The low prevalence of germline *Tp53* mutations limits the size of studied cohorts. For example, a study by Sandra S. Buys et al. reported a prevalence lower than 0.2% of *Tp53* mutations among more than 35,000 women with breast cancer who underwent genetic testing. (79) In this context, our cohort of 33 patients represents a relatively large sample, with a substantial proportion of irradiated patients.

In our study, 23.8% of irradiated patients developed tumors within the radiation field, including two sarcomas, corresponding to a 9.5% incidence of radiation-associated sarcoma. These findings are consistent with two of the largest reported cohorts of Li-Fraumeni patients with localized breast cancer who underwent radiotherapy : the study by R.L. Sandoval et al., which reported a 7.6% incidence of sarcoma among 79 irradiated patients (71) and that study of V. Petry et al., which reported a 10% incidence among 30 irradiated patients (70). Regarding the squamous cell carcinoma of the lung observed in our series, its direct causal relationship with radiotherapy remains to be nuanced, given the concomitant history of tobacco exposure.

The increased incidence of radiation-induced malignancies highlights the particular vigilance of the radiation oncologist when considering irradiation in patients with *Tp53* mutations—provided the mutation is identified early enough.

Easier access to expanded panels and the development of next-generation sequencing enable the simultaneous analysis of numerous genes in a shorter time frame. (45) The expansion of commercial testing platforms and, in France, the implementation of the national oncogenetics program coordinated by INCa, have facilitated access to genetic diagnosis (80). In our cohort, the year 2018 emerged as

a turning point in access to these multi-gene panels with a significantly shorter time interval between tumour diagnosis and genetic diagnosis from 2018 onwards, falling from a median of 8.2 years to a median of 5 months ($p=0.005$). This trend aligns with the French recommendations of the genetics and cancer group for panel analysis of genes predisposing to hereditary breast or ovarian cancer, published in 2018, recommending the analysis of 13 genes of interest, including *Tp53* (5).

In the era of personalized medicine, the earliest possible identification of pathogenic *Tp53* germline mutations is crucial, allowing treatment strategies to be adapted accordingly and radiotherapy to be avoided whenever possible. In our series, the rate of radiotherapy was halved when *Tp53* mutations were known upfront, accompanied by an increased rate of upfront total mastectomies, thus reducing the need for adjuvant irradiation.

Eight patients had their surgical plans adjusted to avoid radiotherapy following identification of *Tp53* mutations primarily including conversion from initial breast-conserving surgery to total mastectomy ($n=3$) and upfront total mastectomies to avoid radiotherapy ($n=5$). Adaptations to radiotherapy treatment included nodal irradiation alone without chest wall irradiation ($n=2$) or absence of adjuvant radiotherapy despite lymph node involvement at diagnosis ($n=4$, 12%)

We observed a high incidence of contralateral breast cancers, occurring within the first few years following the initial diagnosis suggesting the importance of prophylactic contralateral mastectomy in the overall management of these patients. The number of prophylactic mastectomies in our cohort appeared to increase in parallel with wider use of multigene panels.

Most of our patients had HR-positive (59%) and/or HER2-positive (57%) tumors, with a minority of triple-negative tumors (14%), consistent with previously reported series (71,81). The development of CDK4/6 inhibitors (82), in combination with endocrine therapy, as well as HER2-targeted therapies (83), in the adjuvant setting for locally advanced disease, may improve prognosis in this population where radiotherapy often represents a relative contraindication.

Our study has limitations, primarily due to its retrospective and descriptive nature, with incomplete data in some medical records. Although median follow-up was longer than in most comparable series (61), it remains relatively short with a risk of underestimating the rate of secondary cancers in irradiated areas, as shown in the study by G. Bougeard and colleagues, which found an average time to onset of these radiation-induced tumours of 10.7 years (48).

Conclusion :

Our study represents one of the largest reported cohorts of patients with *Tp53*-related hereditary cancer syndrome diagnosed with localized breast cancer. Our findings are consistent with current literature, confirming the importance of a personalized treatment approach in these young patients, who face both a markedly elevated lifetime cancer risk and a substantial risk of radiation-induced secondary malignancies. Early identification of germline *Tp53* pathogenic variants is crucial, as it enables therapeutic adaptation—particularly avoidance of radiotherapy whenever feasible—and consideration of prophylactic strategies, ultimately contributing to improved long-term outcomes.

ANNEXES :

Annexe 1:

Table 5. Chemotherapy characteristics

Characteristics (N=33)	
Neoadjuvant chemotherapy	16 (48.5%)
Protocol:	
Sequential Anthracycline then taxanes standard	4 (12.2%)
Sequential standard + Trastuzumab	10 (30.3%)
Carbotaxol then EC	1 (3.0%)
CMF	1 (3.0%)
Early stop of neo adjuvant chemotherapy	0 (0.0%)
Adjuvant chemotherapy	12 (36.4%)
Protocol:	
Sequential standard + trastuzumab	6 (18.2%)
Taxol trastuzumab (Tolaney)	1 (3.0%)
Unknown	5 (15.2%)
Early stop of adjuvant chemotherapy	0 (0.0%)

n = number of data available. If nothing specified: data available for all patients

Annexe 2 :

Table 6. Radiotherapy characteristics

Characteristics (N=33)	
Radiotherapy	21 (63.6%)
Type :	
2D	1 (3.0%)
3D	7 (21.2%)
RCMI	6 (18.2%)
Unknown	7 (21.2%)
RT duration (d) (n=17)	
Mean (SD)	39.1 (5.3)
Median	37.0
Min; Max	34.0; 53.0
Time interval biopsy - RT (months) (n=17)	
Mean (SD)	7.3 (2.0)
Median	7.7
Min; Max	1.8; 9.6
Time interval surgery - RT (months) (n=17)	
Mean (SD)	3.5 (2.1)
Median	2.4
Min; Max	1.1; 7.2
Number of fractions (n=17)	
Mean (SD)	26.9 (3.9)
Median	25.0
Min; Max	20.0; 33.0
Categorical :	
20 fractions	1
25 fractions	11
31-33 fractions	5
Boost (n=29)*	9 (31.0%)
Boost dose (Gy) (n=9)	
Mean (SD)	13.8 (2.9)

Characteristics (N=33)	
Median	16.0
Min; Max	10.0; 16.0
Categorical :	
10 Gy	3
14 Gy	1
16 Gy	5
Breast irradiation (n=30)*	16 (53.3%)
Breast irradiation dose (Gy) (n=15)	
Mean (SD)	49.7 (0.7)
Median	50.0
Min; Max	48.0; 50.0
Categorical :	
48 Gy	2
50 Gy	13
Lymph node irradiation (n=30)*	13 (43.3%)
Localization** :	
supraclavicular area	13 (43.3%)
subclavicular area	7 (23.3%)
axillary area	3 (10.0%)
CMI	9 (30.0%)
Lymph node irradiation dose (Gy) (n=13)	
Mean (SD)	48.9 (1.8)
Median	50.0
Min; Max	46.0; 50.0
Categorical :	
46 Gy	3
48 Gy	1
50 Gy	9

n = number of data available. If nothing specified: data available for all patients.

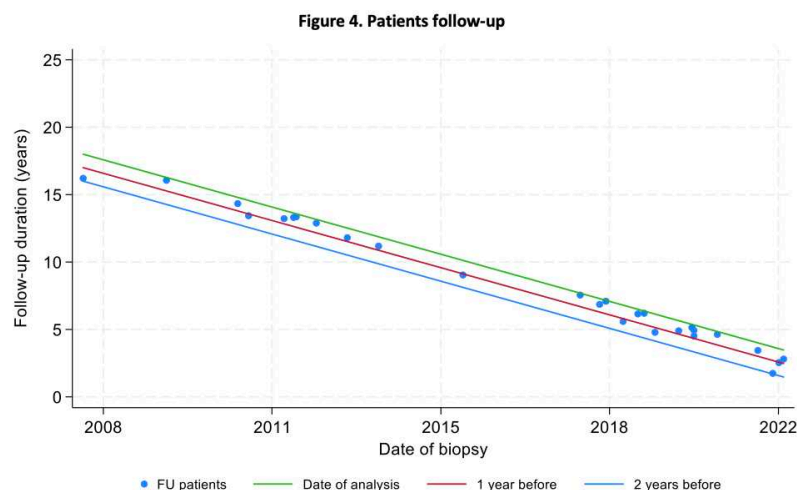
* Detail of irradiated areas (21 patients):

Breast irradiation + lymph node	6
Breast irradiation + boost + lymph node	5
Breast irradiation + boost	4
Lymph node irradiation alone	2
Breast irradiation (boost data unknown)	1
Unknown	3

** Detail of irradiated lymph node areas (13 patients):

supraclavicular area + CMI	4
supraclavicular area + subclavicular area	3
supraclavicular area + subclavicular area + CMI	2
supraclavicular area + subclavicular area + axillary area + CMI	2
supraclavicular area + axillary area + CMI	1
supraclavicular area	1

Annexe 3 :



Annexe 4 :

Table 7. Invasive disease free survival

Characteristics (N=33)	
Number of events (patients may have ≥1 event)	20
Locoregional relapse	5
Metastatic relapse	5
Contralateral cancer	9
Second cancer	10
Death	5
First event reported	
Contralateral cancer	7
Second cancer	5
Locoregionale recurrence	4
Metastatic recurrence	2
Locoregionale recurrence + contralateral cancer in the same time	1
Death	1
Invasive disease free survival	
Number of events	20
Median iDFS (y) (95% CI)	7.0y (4.9-9.6)
3-year IDFS rate (%) (95% CI)	84.5 % (66.7-93.3)
5-year IDFS rate (%) (95% CI)	66.3% (46.1-80.4)
10-year IDFS rate (%) (95% CI)	15.9% (2.9-38.3)
Locoregional relapse	
Number of locoregional relapse as first event	5
Number of competitive risk events	15
3-year cumulative incidence (%) (95% CI)	0%
5-year cumulative incidence (%) (95% CI)	3.5% (0.5-22.5)
10-year cumulative incidence (%) (95% CI)	22.8% (9.0-50.9%)
Metastatic relapse	
Number of metastatic relapse as first event	2
Number of competitive risk events	18
3-year cumulative incidence (%) (95% CI)	0%
5-year cumulative incidence (%) (95% CI)	3.5% (0.5-22.5)
10-year cumulative incidence (%) (95% CI)	8.3% (2.1-29.5)
Contralateral cancer	
Number of contralateral cancer as first event	8
Number of competitive risk events	12
3-year cumulative incidence (%) (95% CI)	9.2% (3.1-25.9)

Characteristics (N=33)	
5-year cumulative incidence (%) (95% CI)	19.8% (9.4-38.9)
10-year cumulative incidence (%) (95% CI)	27.7% (13.3-52.3)
Second cancer	
Number of second cancer as first event	5
Number of competitive risk events	15
3-year cumulative incidence (%) (95% CI)	3.5% (0.5-20.9)
5-year cumulative incidence (%) (95% CI)	7.4% (1.9-26.7)
10-year cumulative incidence (%) (95% CI)	25.9% (11.2-52.8)

DISCUSSION GENERALE

Le syndrome de cancer héréditaire lié à *Tp53* est une entité rare et complexe. La prévalence rare de mutations constitutionnelles du gène *Tp53* limite les cohortes de patientes étudiées, comme le montrent plusieurs études retrouvant une prévalence ne dépassant pas 0,5% dans de larges cohortes comprenant des milliers de patientes atteintes d'un cancer du sein et ayant bénéficié d'une analyse génétique (79,84). Cette prévalence augmente légèrement chez les patientes ≤ 30 ans avec une prévalence de mutations germinales aux alentours de 4%, restant faible (84,85). Notre cohorte comprenant 33 patientes demeure conséquente avec une proportion importante de patientes irradiées comparé à d'autres études (75,76,81,86).

Les mutations constitutionnelles (ou germinales) sont à ne pas confondre avec les mutations somatiques, acquises au cours de la vie, sous l'effet de l'environnement, et concernant uniquement les cellules tumorales. Elles ne sont donc pas transmissibles à la descendance mais sont généralement associées à des tumeurs plus agressives. Ces mutations ont une prévalence plus élevée se situant aux alentours de 30% et représentent la mutation somatique la plus fréquente dans le cancer du sein (87). Les mutations somatiques de *Tp53* sont d'autant plus fréquentes dans le sous type de tumeur triple négatif avec une prévalence atteignant 80% (88).

A contrario les tumeurs triple négatives sont le sous type tumoral le moins représenté chez les patientes atteintes d'un syndrome de Li Fraumeni, représentant 14 % des tumeurs dans notre étude. La majorité de nos patientes étaient en effet RH+ (n=22, 59%) et/ou HER2+ (n=21, 57%). Ce taux de tumeurs HER2 positives particulièrement important est caractéristique de cette population, significativement plus élevé que dans la population générale chez qui elles représentent environ 15% des tumeurs (4,13), et

concorde avec des cohortes de patientes atteintes de SLF d'ores et déjà décrites dans la littérature (71,81).

On retrouve dans notre étude 2 sarcomes radio-induits, soit un taux de 9,5% de sarcome en terrain irradié. Ce taux de sarcomes radio-induits se rapproche du taux retrouvé dans deux des plus grosses cohortes connues à ce jour de patientes Li Fraumeni avec cancer du sein localisé irradiées à savoir l'étude de RL. Sandoval retrouvant 7,6% de sarcomes parmi 79 patientes irradiées (71) et l'étude de V. Petry retrouvant 10% de sarcomes parmi 30 patientes irradiées (70).

La plupart des articles étudiant la radiothérapie chez les patients porteurs d'une mutation constitutionnelle de *Tp53* se focalisent sur le taux de sarcomes induits par la radiothérapie mais il paraît toutefois important de ne pas se focaliser uniquement sur ces tumeurs mais plus généralement sur la survenue de tumeurs en zone irradiée quelle qu'en soit l'histologie. En effet d'autres histologies tumorales semblent plus fréquentes en terrain irradié chez les patientes Li Fraumeni comparé à la population générale. On retrouve par exemple dans notre étude la survenue d'une tumeur folliculaire à cellules oncocytaires de la thyroïde survenue dans le cadre d'une irradiation mammaire et ganglionnaire comprenant l'aire ganglionnaire sus claviculaire, soit un taux de 1/21 (5%). Ce taux est concordant avec une étude de Anh N. Le et ses collaborateurs retrouvant la survenue d'un cancer thyroïdien radio-induit parmi 18 patientes irradiées (6%). Dans cette étude la cohorte de patientes atteintes de SLF était comparée à une cohorte de patientes traitées pour la même pathologie mais n'étant pas porteuses d'une mutation pathogène germinale de *Tp53*. Le taux de tumeurs thyroïdiennes en terrain irradié dans cette population était de 17/3898 soit 0,5% (81).

Le taux de seconds cancers en zone irradiée dans notre étude est de 23,8%, se rapprochant du taux retrouvé dans l'étude G. Bougeard retrouvant 19 seconds cancers survenant dans les champs d'irradiation parmi 64 patients irradiés soit un taux de 30% (48).

Nous n'observons pas de différence en termes de récurrence locorégionale entre les patientes ayant reçu une radiothérapie adjuvante contre celles n'en ayant pas reçu avec un taux même supérieur de rechutes dans le groupe de patientes irradiées. Cette constatation reste à nuancer du fait d'un taux de mastectomies totales plus important dans le groupe de patientes non irradiées, limitant relativement le risque de rechute locale du fait d'une absence de glande mammaire résiduelle. On peut tout de même évoquer l'étude de D. Delia évoquant une radiorésistance in vitro de lignées lymphoblastiques mutées *Tp53* comparé aux lymphoblastes non mutés avec nécessité d'une dose plus importante de radiation sur les cellules mutées pour les faire diminuer de moitié (89). Cette radiorésistance chez les patients mutés *Tp53* pourrait expliquer l'apport limité de la radiothérapie sur le contrôle local de la maladie dans cette population.

Radiosusceptibilité et radiorésistance sont à ne pas confondre avec la radiosensibilité, se référant à la prédisposition aux effets indésirables tissulaires liés à la mort cellulaire radio induite. Cette radiosensibilité clinique est en effet rapportée similaire à celle de la population générale. In vitro les fibroblastes mutés *Tp53* irradiés ont une survie clonogénique comparable aux fibroblastes non mutés (67). Sur le plan physiopathologique, l'absence de protéine p53 fonctionnelle entraîne un défaut de transcription du gène *p21 (CDKN1A)* engendrant une capacité très réduite d'arrêt permanent du cycle en phase G1 (environ 33 % vs 67 %) et donc une capacité de réparation cellulaire diminuée : les cellules endommagées ne subissent pas

d'apoptose efficace et continuent à se diviser, ce qui se traduit par une survie cellulaire accrue et donc par une absence d'hypersensibilité aiguë aux rayonnements (90). Ainsi cette persistance de cellules endommagées augmente le risque de cancers radio-induits (radiosusceptibilité), sans majorer la toxicité immédiate ou tardive des tissus sains.

Cette incidence augmentée de tumeurs en zone irradiées est confirmée et implique une vigilance particulière de l'oncologue radiothérapeute quant à l'indication d'irradiation, avec lorsque cela est possible la nécessité de l'éviter ou de l'adapter (67). Dans notre étude 8 patientes ont vu leur plan chirurgical initial modifié, du fait d'une identification d'une mutation germinale de *Tp53*, afin d'éviter la radiothérapie : soit par conversion d'une chirurgie conservatrice initiale en mastectomie totale (n = 3), soit par décision de réalisation d'une mastectomie totale d'emblée alors qu'une chirurgie partielle était réalisable (n = 5). Les adaptations au traitement par radiothérapie comprenaient une irradiation ganglionnaire seule sans irradiation de la paroi thoracique (n = 2) ou l'absence de radiothérapie adjuvante malgré une atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic (n = 4, 12 %). Dans une époque s'orientant de plus en plus vers une médecine personnalisée, la découverte la plus précoce possible d'une mutation constitutionnelle pathogène de *Tp53* semble donc être un enjeu majeur permettant une adaptation des modalités thérapeutiques proposées et une exclusion de la radiothérapie lorsque celle-ci peut être évitée. On constate dans notre étude deux fois moins d'indications de radiothérapie en cas de mutation identifiée précocement, avec en parallèle un nombre plus élevé de mastectomies totales d'emblée permettant de réduire les indications d'irradiation adjuvante.

L'identification rapide d'une mutation constitutionnelle de *Tp53* est maintenant permise par l'accès facilité aux panels élargis et le développement du séquençage nouvelle génération permettant une analyse de nombreux gènes de manière simultanée et ce sur un délai plus court (45). Cet accès est facilité du fait du développement de nombreuses compagnies proposant une multitude d'offre des panels d'analyse multigènes (80).

En France, l'accès aux panels multigènes pour le cancer du sein s'inscrit dans un dispositif national d'oncogénétique, promu par l'Institut National du Cancer (INCa) et structuré autour des consultations d'oncogénétique. Celles-ci, organisées au sein des CHU et des centres de lutte contre le cancer, sont le passage obligé pour l'indication, la prescription et l'interprétation de ces analyses. La prescription est centralisée afin de garantir une évaluation experte, une homogénéité des pratiques et une prise en charge adaptée dans le cadre des recommandations nationales (HAS, Groupe Génétique et Cancer). L'organisation repose sur un maillage territorial de centres agréés et de laboratoires référents. Ainsi le dispositif national d'oncogénétique repose sur 143 sites de consultation répartis sur l'ensemble du territoire et sur 26 laboratoires identifiés par l'INCa pour réaliser les tests génétiques prescrits lors des consultations (91).



Afin de fluidifier le parcours patient, des réseaux régionaux ont vu le jour, c'est le cas, dans le Nord-Pas-de-Calais, du réseau PROCHE (Programme Régional d'Oncogénétique des Cancers Héritaires). En pratique un patient est orienté vers une consultation d'oncogénétique par son médecin lorsque son histoire oncologique et/ou ses antécédents personnels ou familiaux font suspecter une prédisposition génétique. Le patient est alors reçu lors d'une consultation spécialisée dans un centre membre du réseau où l'histoire personnelle et familiale est recueillie, un arbre généalogique est alors établi, et une évaluation du risque est réalisée afin de déterminer si un test génétique est indiqué. Une prise de sang est ensuite envoyée vers un laboratoire accrédité en cas de prescription. En cas de mutation germinale identifiée une consultation d'annonce a lieu et un Plan Personnalisé de Soin (PPS) est remis au patient par l'oncogénéticien, détaillant les modalités de surveillance et des mesures préventives et un dépistage ciblé est proposé aux apparentés. Un suivi spécialisé est donc mis en place par la suite, coordonné par le réseau [92,93].

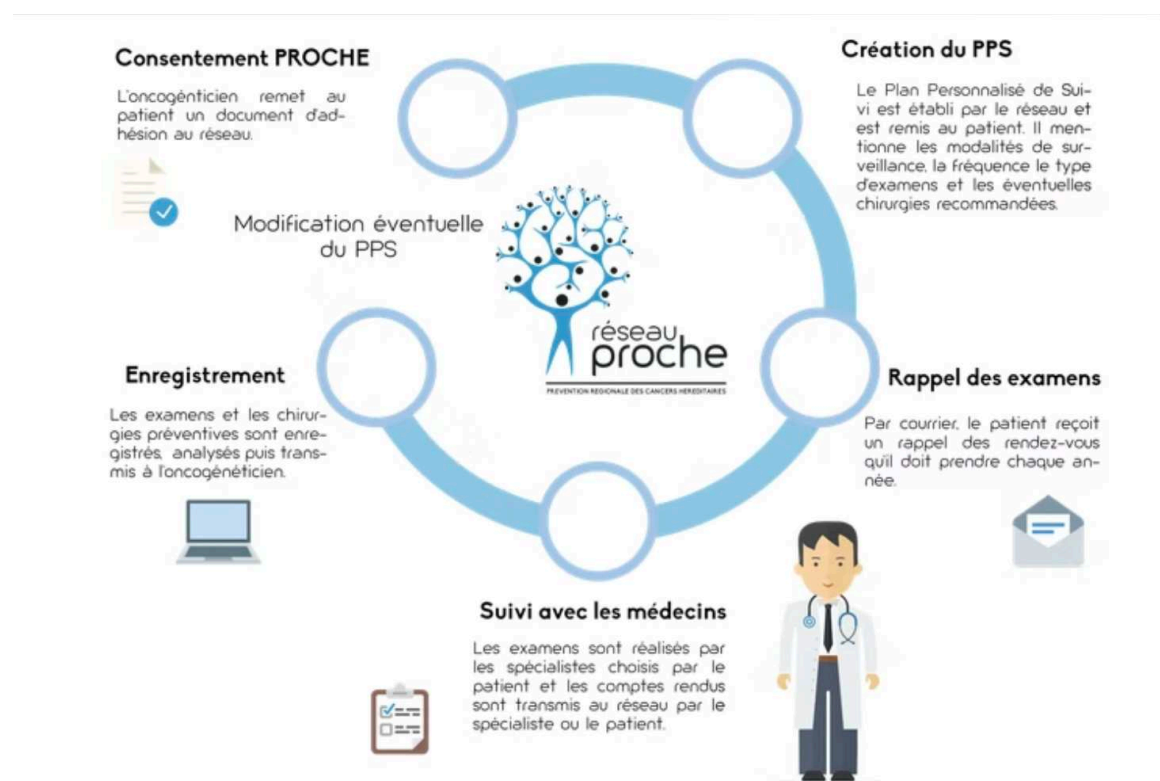


Figure 10. Parcours d'un patient porteur d'une prédisposition héréditaire au cancer.

L'année 2018 semble ressortir dans notre étude, marquant une année charnière dans l'accès aux panels multigènes élargis, avec un intervalle de temps entre diagnostic tumoral et diagnostic génétique significativement plus court à partir de 2018, passant d'une médiane de 8,2 ans à une médiane de 5 mois après 2018 ($p=0.005$). Cette tendance à la proposition de panels élargis d'emblée semble concorder avec les recommandations françaises du groupe génétique et cancer pour l'analyse en panel des gènes de prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire, parues en 2018, recommandant l'analyse de 13 gènes d'intérêt comprenant *Tp53*. Ces recommandations sont issus d'un travail réalisé en 2017 et ayant étudié 18 gènes selon une revue de la littérature afin d'estimer le risque associé à chaque mutation génétique et de déterminer la pertinence de leur inclusion dans un panel (5). Avant la parution de ces recommandations, l'utilité clinique de l'analyse des gènes autres que *BRCA1* et *BRCA2* était mal connue, entraînant des disparités cliniques (94). Ces nouvelles recommandations parues en 2018 ont permis une homogénéisation des pratiques et une généralisation de l'utilisation des panels multigènes élargis.

On observe dans notre population un risque de survenue d'une tumeur du sein controlatérale élevé et ce dès les premières années après la survenue de la tumeur mammaire initiale, faisant discuter une mastectomie prophylactique controlatérale dans la prise en charge globale de ces patientes. Le nombre de mastectomies totales prophylactiques semble augmenter de manière parallèle avec l'utilisation plus larges des panels multigènes, avec plus de la moitié réalisées dans le même temps que la chirurgie carcinologique (7/13, 54%).

L'impact psychologique de la découverte d'une mutation génétique est à souligner, se rajoutant à celui généré par la découverte d'un cancer. En effet on constate dans notre étude un décès à la suite d'un suicide, soulignant l'importance du dépistage des vulnérabilités psychologiques chez ces patientes. Dans le cadre de l'évaluation de l'impact psychologique de la découverte d'une mutation *Tp53* à risque de cancer, une étude de Peterson a examiné les déterminants de la détresse spécifiquement liée au cancer ainsi que de l'auto-efficacité perçue concernant la capacité à faire face à un résultat positif de test génétique pour le syndrome de Li-Fraumeni (95). Les facteurs significativement associés à une détresse spécifique au cancer accrue incluaient : une qualité de vie réduite, une perception élevée de risque personnel d'être porteur de la mutation *Tp53*, l'absence d'antécédent personnel de cancer, ainsi qu'un nombre élevé de proches au premier degré atteints de cancer. Par ailleurs, une moindre auto-efficacité perçue à faire face à un test positif était corrélée à une plus grande inquiétude liée au cancer et à un conflit décisionnel élevé vis-à-vis du dépistage d'une mutation de *Tp53*. Ceci souligne que les perceptions individuelles du risque, l'expérience personnelle liée au cancer, ainsi que l'ampleur de l'histoire familiale, modulent la réponse psychologique à l'annonce d'un test génétique positif. Il apparaît donc crucial d'intégrer ces dimensions dans le conseil génétique.

Notre étude comporte des biais, tout d'abord de par son caractère descriptif et rétrospectif, avec des difficultés à l'accès de certaines données dans les dossiers médicaux. Le temps de suivi médian de notre étude est plus long que dans la majorité des autres études étudiant la même problématique (61) mais reste court avec un risque de sous-estimation du taux de seconds cancers en zone irradiée, comme le montre l'étude de G. Bougeard retrouvant un temps moyen d'apparition de ces tumeurs radio induites de 10,7 ans (48).

CONCLUSION :

Notre étude représente une cohorte importante de patientes avec syndrome de cancers liés à une mutation de *Tp53* prises en charges pour un cancer du sein localisé. Nos données concordent avec la littérature actuelle en confirmant l'importance d'une médecine personnalisée, chez ces patientes jeunes avec risque accru de tumeurs secondaires en zone irradiée. Cette personnalisation du projet thérapeutique est permise par une uniformisation des pratiques en oncogénétique et par le développement du séquençage nouvelle génération permettant la détection plus rapide de ces mutations et ainsi une adaptation des modalités thérapeutiques proposées lorsque l'identification est réalisée à temps.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer Today [Internet]. [cité 30 août 2025]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/today/>
2. Cancer IND. Cancer du sein [Internet]. 2025 [cité 30 août 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/statistiques-et-chiffres-sur-les-cancers/epidemiologie-des-cancers/cancer-du-sein>
3. Spargo TP, Opie-Martin S, Bowles H, Lewis CM, Iacoangeli A, Al-Chalabi A. Calculating variant penetrance from family history of disease and average family size in population-scale data. *Genome Med.* 15 déc 2022;14:141.
4. Xiong X, Zheng LW, Ding Y, Chen YF, Cai YW, Wang LP, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduct Target Ther.* 19 févr 2025;10(1):49.
5. Moretta J, Berthet P, Bonadona V, Caron O, Cohen-Haguenauer O, Colas C, et al. Recommandations françaises du Groupe Génétique et Cancer pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire. *Bull Cancer (Paris).* 1 oct 2018;105(10):907-17.
6. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Alberg AJ, et al. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol.* sept 2013;14(10):1009-19.
7. Lee Y. Roles of circadian clocks in cancer pathogenesis and treatment. *Exp Mol Med.* oct 2021;53(10):1529-38.
8. Evaluation du programme de dépistage du cancer du sein [Internet]. [cité 1 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/evaluation-du-programme-de-depistage-du-cancer-du-sein>
9. Le dépistage organisé du cancer du sein [Internet]. [cité 1 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/pathologies/cancers/depistage-organise-du-cancer-du-sein>
10. Tomlinson-Hansen SE, Budh DP, Sapra A. Breast Cancer Screening in the Average-Risk Patient. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 1 sept 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556050/>
11. Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. *Eur J Breast Health.* 25 juin 2021;17(3):234-8.
12. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* févr 2010;11(2):174-83.

13. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 28 avr 2014;106(5):dju055.
14. Czajka ML, Pfeifer C. Breast Cancer Surgery. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 31 août 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553076/>
15. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, Pellet O, Enrique EL, Mikhail-Lette M, et al. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. *Semin Nucl Med.* sept 2022;52(5):551-60.
16. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 12 sept 2017;318(10):918-26.
17. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 1 mai 2021;39(13):1485-505.
18. Stabellini N, Cao L, Towe CW, Miller ME, Sousa-Santos AH, Amin AL, et al. Validation of the PREDICT Prognostication Tool in US Patients With Breast Cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* oct 2023;21(10):1011-1019.e6.
19. Cottu P, Delaloge S, Roussy G. ATTITUDES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES, PROTOCOLES DE TRAITEMENT 2021-2022.
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 4 févr 2012;379(9814):432-44.
21. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 mars 2009;27(8):1177-83.
22. Holanek M, Selingerova I, Bilek O, Kazda T, Fabian P, Foretova L, et al. Neoadjuvant Chemotherapy of Triple-Negative Breast Cancer: Evaluation of Early Clinical Response, Pathological Complete Response Rates, and Addition of Platinum Salts Benefit Based on Real-World Evidence. *Cancers.* 30 mars 2021;13(7):1586.
23. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 27 févr 2020;382(9):810-21.
24. Pusztai L, Foldi J, Dhawan A, DiGiovanna MP, Mamounas EP. Changing frameworks in treatment sequencing of triple-negative and HER2-positive, early-stage breast cancers. *Lancet Oncol.* juill 2019;20(7):e390-6.
25. Zujewski JA, Rubinstein L. CREATE-X a role for capecitabine in early-stage breast cancer: an analysis of available data. *NPJ Breast Cancer.* 20 juill 2017;3:27.

26. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* oct 2021;32(10):1216-35.
27. Conte P, Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, von Minckwitz G, Mano MS, et al. Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Cancer.* 1 juill 2020;126(13):3132-9.
28. Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *Breast Off J Eur Soc Mastology.* 19 janv 2022;62(Suppl 1):S12-6.
29. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. The New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2015 [cité 31 août 2025]. Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1406281>
30. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy plus Irradiation for the Treatment of Invasive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 17 oct 2002;347(16):1233-41.
31. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* oct 2013;14(11):1086-94.
32. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 11 févr 2010;362(6):513-20.
33. Jagsi R, Griffith KA, Vicini FA, Abu-Isa E, Bergsma D, Bhatt A, et al. Disease Control After Hypofractionation Versus Conventional Fractionation for Triple Negative Breast Cancer: Comparative Effectiveness in a Large Observational Cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mars 2022;112(4):853-60.
34. Brion T, Ghodssighassemabadi R, Auzac G, Kirova Y, Racadot S, Benchalal M, et al. Early toxicity of moderately hypofractionated radiation therapy in breast cancer patients receiving locoregional irradiation: First results of the UNICANCER HypoG-01 phase III trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juin 2025;207:110849.
35. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Krause M, et al. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 nov 2020;38(31):3615-25.
36. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Bloomfield DJ, Chan C, et al. One versus three weeks hypofractionated whole breast radiotherapy for early breast cancer treatment: the FAST-Forward phase III RCT. *Health Technol Assess Winch Engl.* nov 2023;27(25):1-176.

37. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2007;25(22):3259-65.
38. Gregucci F, Ciabattini A. Challenges for breast radiotherapy with SIB: the IMPORT HIGH trial. *The Lancet*. 4 mai 2024;403(10438):1751-2.
39. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative Radiotherapy in High-Risk Premenopausal Women with Breast Cancer Who Receive Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2 oct 1997;337(14):949-55.
40. Recht A, Comen EA, Fine RE, Fleming GF, Hardenbergh PH, Ho AY, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(1):38-51.
41. Jones KL, Buzdar AU. A review of adjuvant hormonal therapy in breast cancer. 1 sept 2004 [cité 1 sept 2025]; Disponible sur: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/11/3/0110391.xml>
42. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2020;38(34):3987-98.
43. Moretta J, Livon D, Noguès C. Formes familiales de cancer du sein – dépistage génétique et surveillance en fonction du risque. *Bull Cancer (Paris)*. 1 juill 2025;112(7):714-24.
44. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet Lond Engl*. 8 mai 2021;397(10286):1750-69.
45. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, Legros A, Baumann JJ, Bruet O, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet*. nov 2014;22(11):1305-13.
46. Correa H. Li-Fraumeni Syndrome. *J Pediatr Genet*. juin 2016;5(2):84-8.
47. de Andrade KC, Strande NT, Kim J, Haley JS, Hatton JN, Frone MN, et al. Genome-first approach of the prevalence and cancer phenotypes of pathogenic or likely pathogenic germline TP53 variants. *HGG Adv*. 11 janv 2024;5(1):100242.
48. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2015;33(21):2345-52.
49. Rofes P, Castillo-Manzano C, Menéndez M, Teulé Á, Iglesias S, Munté E, et al. TP53 germline testing and hereditary cancer: how somatic events and clinical criteria affect variant detection rate. *Genome Med*. 14 janv 2025;17(1):3.

50. Mai PL, Malkin D, Garber JE, Schiffman JD, Weitzel JN, Strong LC, et al. Li-Fraumeni syndrome: report of a clinical research workshop and creation of a research consortium. *Cancer Genet.* oct 2012;205(10):479-87.
51. Frebourg T, Bajalica Lagercrantz S, Oliveira C, Magenheimer R, Evans DG, European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet EJHG.* oct 2020;28(10):1379-86.
52. Durland J, Ahmadian-Moghadam H. Genetics, Mutagenesis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 28 août 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560519/>
53. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. From DNA to RNA. In: *Molecular Biology of the Cell* 4th edition [Internet]. Garland Science; 2002 [cité 28 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26887/>
54. Slobodin B, Dikstein R. So close, no matter how far: multiple paths connecting transcription to mRNA translation in eukaryotes. *EMBO Rep.* 3 sept 2020;21(9):e50799.
55. Hanna N, Parfait B, Vidaud D, Vidaud M. Mécanismes et conséquences des mutations. *médecine/sciences.* nov 2005;21(11):969-80.
56. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* mai 2015;17(5):405-24.
57. Hernández Borrero LJ, El-Deiry WS. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer.* 1 août 2021;1876(1):188556.
58. Nag S, Qin J, Srivenugopal KS, Wang M, Zhang R. The MDM2-p53 pathway revisited. *J Biomed Res.* juill 2013;27(4):254-71.
59. Guha T, Malkin D. Inherited TP53 Mutations and the Li–Fraumeni Syndrome. *Cold Spring Harb Perspect Med.* avr 2017;7(4):a026187.
60. Chompret A. The Li-Fraumeni syndrome. *Biochimie.* janv 2002;84(1):75-82.
61. Shrebaty A, Loap P, Kirova Y. Adjuvant Radiotherapy and Breast Cancer in Patients with Li-Fraumeni Syndrome: A Critical Review. *Cancers.* 1 avr 2025;17(7):1206.
62. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MLC, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res.* 31 mai 2017;23(11):e38-45.
63. Achatz MI, Villani A, Bertuch AA, Bougeard G, Chang VY, Doria AS, et al. Update on Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li–Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res.* 15 mai 2025;31(10):1831-40.
64. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Druker H, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome:

- 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* sept 2016;17(9):1295-305.
65. El-Nachef L, Al-Choboq J, Restier-Verlet J, Granzotto A, Berthel E, Sonzogni L, et al. Human Radiosensitivity and Radiosusceptibility: What Are the Differences? *Int J Mol Sci.* 2 juill 2021;22(13):7158.
 66. Wojcik A, Bouffler S, Hauptmann M, Rajaraman P. Considerations on the use of the terms radiosensitivity and radiosusceptibility. *J Radiol Prot Off J Soc Radiol Prot.* sept 2018;38(3):N25-9.
 67. Thariat J, Chevalier F, Orbach D, Ollivier L, Marcy PY, Corradini N, et al. Avoidance or adaptation of radiotherapy in patients with cancer with Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. *Lancet Oncol.* 1 déc 2021;22(12):e562-74.
 68. Kirova YM, Vilcoq JR, Asselain B, Sastre-Garau X, Fourquet A. Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale single-institution review. *Cancer.* 15 août 2005;104(4):856-63.
 69. Kasper E, Angot E, Colasse E, Nicol L, Sabourin JC, Adriouch S, et al. Contribution of genotoxic anticancer treatments to the development of multiple primary tumours in the context of germline *TP53* mutations. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* sept 2018;101:254-62.
 70. Petry V, Bonadio RC, Moutinho K, Leite LS, Testa L, Cohn DJBH, et al. Frequency of Radiation Therapy-Induced Malignancies in Patients With Li-Fraumeni Syndrome and Early-Stage Breast Cancer and the Influence of Radiation Therapy Technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 juill 2024;119(4):1086-91.
 71. Sandoval RL, Bottosso M, Tianyu L, Polidorio N, Bychkovsky BL, Verret B, et al. *TP53*-associated early breast cancer: new observations from a large cohort. *J Natl Cancer Inst.* 1 août 2024;116(8):1246-54.
 72. Valdez JM, Nichols KE, Kesserwan C. Li-Fraumeni syndrome: a paradigm for the understanding of hereditary cancer predisposition. *Br J Haematol.* févr 2017;176(4):539-52.
 73. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 sept 2009;27(26):e108-109; author reply e110.
 74. Vousden KH, Prives C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. *Cell.* 1 mai 2009;137(3):413-31.
 75. Petry V, Bonadio RC, Cagnacci AQC, Senna LAL, Campos R do NG, Cotti GC, et al. Radiotherapy-induced malignancies in breast cancer patients with *TP53* pathogenic germline variants (Li-Fraumeni syndrome). *Fam Cancer.* janv 2020;19(1):47-53.
 76. Heymann S, Delaloge S, Rahal A, Caron O, Frebourg T, Barreau L, et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol Lond Engl.* 8 nov 2010;5:104.

77. Rubino C, Shamsaldin A, Lê MG, Labbé M, Guinebretière JM, Chavaudra J, et al. Radiation dose and risk of soft tissue and bone sarcoma after breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat.* févr 2005;89(3):277-88.
78. Bittar CM, Vieira IA, Sabato CS, Andreis TF, Alemar B, Artigalás O, et al. TP53 variants of uncertain significance: increasing challenges in variant interpretation and genetic counseling. *Fam Cancer.* oct 2019;18(4):451-6.
79. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer.* 15 mai 2017;123(10):1721-30.
80. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *N Engl J Med.* 4 juin 2015;372(23):2243-57.
81. Le AN, Harton J, Desai H, Powers J, Zelley K, Bradbury AR, et al. Frequency of radiation-induced malignancies post-adjuvant radiotherapy for breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Breast Cancer Res Treat.* mai 2020;181(1):181-8.
82. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* janv 2023;24(1):77-90.
83. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 13 juill 2017;377(2):122-31.
84. Sheng S, Xu Y, Guo Y, Yao L, Hu L, Ouyang T, et al. Prevalence and clinical impact of TP53 germline mutations in Chinese women with breast cancer. *Int J Cancer.* 15 janv 2020;146(2):487-95.
85. Rogoża-Janiszewska E, Malińska K, Górski B, Scott RJ, Cybulski C, Kluźniak W, et al. Prevalence of germline TP53 variants among early-onset breast cancer patients from Polish population. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* janv 2021;28(1):226-35.
86. Hendrickson PG, Luo Y, Kohlmann W, Schiffman J, Maese L, Bishop AJ, et al. Radiation therapy and secondary malignancy in Li-Fraumeni syndrome: A hereditary cancer registry study. *Cancer Med.* nov 2020;9(21):7954-63.
87. Shahbandi A, Nguyen HD, Jackson JG. TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. *Trends Cancer.* févr 2020;6(2):98-110.
88. Williams LA, Butler EN, Sun X, Allott EH, Cohen SM, Fuller AM, et al. TP53 protein levels, RNA-based pathway assessment, and race among invasive breast cancer cases. *NPJ Breast Cancer.* 25 juin 2018;4:13.
89. Delia D, Goi K, Mizutani S, Yamada T, Aiello A, Fontanella E, et al. Dissociation between cell cycle arrest and apoptosis can occur in Li-Fraumeni cells heterozygous for p53 gene mutations. *Oncogene.* 8 mai 1997;14(18):2137-47.

90. Williams KJ, Boyle JM, Birch JM, Norton JD, Scott D. Cell cycle arrest defect in Li-Fraumeni Syndrome: a mechanism of cancer predisposition? *Oncogene*. 23 janv 1997;14(3):277-82.
91. Cancer IND. Le dispositif national d'oncogénétique [Internet]. 2025 [cité 9 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/l-organisation-de-l-offre-de-soins/organisation-des-soins-pour-les-predispositions-genetiques/le-dispositif-national-d-oncogenetique>
92. GÉNÉTIQUE ET CANCER : RÉSEAU PROCHE | ALLIANCE CANCER [Internet]. [cité 9 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.alliance-cancer.org/reseau-proche>
93. Le Réseau Proche, pour la prévention des cancers héréditaires | Oscar Lambret [Internet]. [cité 9 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.centreoscarlambret.fr/le-reseau-proche-pour-la-prevention-des-cancers-hereditaires>
94. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol*. sept 2016;13(9):581-8.
95. Peterson SK, Pentz RD, Marani SK, Ward PA, Blanco A, LaRue D, et al. Psychological Functioning in Persons Considering Genetic Counseling and Testing for Li-Fraumeni Syndrome. *Psychooncology*. août 2008;17(8):783-9.

AUTEUR : Nom : VANDENBERGHE Date de soutenance : Vendredi 3 octobre 2025 Titre de la thèse : KSeinP53 : étude multicentrique rétrospective décrivant la prise en charge du cancer du sein localisé chez les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle du gène TP53 Thèse - Médecine - Lille 2025 Cadre de classement : Doctorat de médecine DES + FST/option : Oncologie option radiothérapie. Mots-clés : Syndrome de Li Fraumeni ; mutation <i>Tp53</i> ; cancer du sein héréditaire ; radiosusceptibilité ; tumeurs radio-induites	Prénom : Hugues
Résumé : Contexte : Les mutations germinales du gène <i>Tp53</i>, associées au syndrome de Li-Fraumeni, confèrent un risque de cancer proche de 100 % au cours de la vie, et notamment un risque nettement accru de cancer du sein à des âges précoces. Cette population pose également comme problématique un risque de tumeurs secondaires radio-induites plus élevé que dans la population générale. La radiothérapie faisant partie des armes thérapeutiques classiques utilisées dans le traitement multimodal du cancer du sein, son indication doit être pondérée dans cette population. La prise en charge locorégionale optimale chez ces patientes représente donc un défi. Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique dans trois centres français de haut volume. Les femmes atteintes d'un cancer du sein localisé et présentant des mutations germinales pathogènes ou probablement pathogènes confirmées du gène <i>Tp53</i> diagnostiquées entre 2005 et 2022 ont été incluses. Les données cliniques, pathologiques, ainsi que les modalités et adaptations thérapeutiques ont été recueillies et le devenir oncologique de ces patientes analysé (récidive, cancer du sein controlatéral, second cancer, en zone irradiée ou non). Résultats : 33 patientes ont été incluses dans notre étude. L'âge médian au diagnostic du cancer du sein était de 33 ans. 21 patientes ont été irradiées (63 %). Deux patientes ont vu leur volume de radiothérapie ajusté et huit patientes ont vu leur plan chirurgical modifié afin d'éviter la radiothérapie. Treize patientes ont bénéficié d'une mastectomie totale prophylactique (39 %). Au cours d'un suivi médian de 7,6 ans, 15% ont présenté une récurrence locale, 27 % ont développé un cancer du sein controlatéral et 27 % ont développé un second cancer. Des tumeurs radio-induites sont apparues chez 23,8 % des patientes irradiées, dont deux sarcomes (9,5 %). La survie médiane sans récurrence invasive était de 7 ans. Conclusion : Notre étude représente une cohorte importante de patientes avec syndrome de cancer lié à une mutation de <i>Tp53</i> prise en charges pour un cancer du sein localisé. Nos données concordent avec la littérature actuelle en confirmant l'importance d'une médecine personnalisée chez ces patientes jeunes avec risque accru de tumeurs secondaires en zone irradiée. L'accès facilité aux panels élargis et le développement du séquençage nouvelle génération a permis une augmentation de la détection des mutations et ce sur un délai plus court, permettant ainsi des ajustements thérapeutiques dans un but d'omission ou d'adaptation de la radiothérapie lorsque cela est possible.	
Composition du Jury : Président : Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU Assesseurs : Madame la Docteure Audrey MAILLIEZ, Madame la Docteure Marie DWORCZAK Directeur de thèse : Monsieur le Professeur David PASQUIER	