

La prise en charge des femmes à risque doit-elle être personnalisée ?

Pascal Pujol

CHU et IRCM Montpellier

Médecine personnalisée

- Personnaliser : Rendre personnel
- Deux sens en médecine
 - ▶ Traitement spécifique des caractéristiques biologiques de la tumeur et de l'individu (faire du «sur mesure»)
 - ▶ Prise en compte du « sujet », de sa demande. Par exemple préférence du patient lorsque deux options sont recevables

Médecine personnalisée

- Dans le premier cas, l'exercice médical est personnalisé car il fait appel à des spécificités génétiques ou biologiques diverses. Il ne diffère pas fondamentalement de la médecine traditionnelle ou prédictive
- Dans le second cas, l'exercice médical est personnalisé, car la personne/sujet influe sur la stratégie retenue (exemple : dépistage ou prévention mammaire)

Médecine personnalisée

Génétique et « sujet »

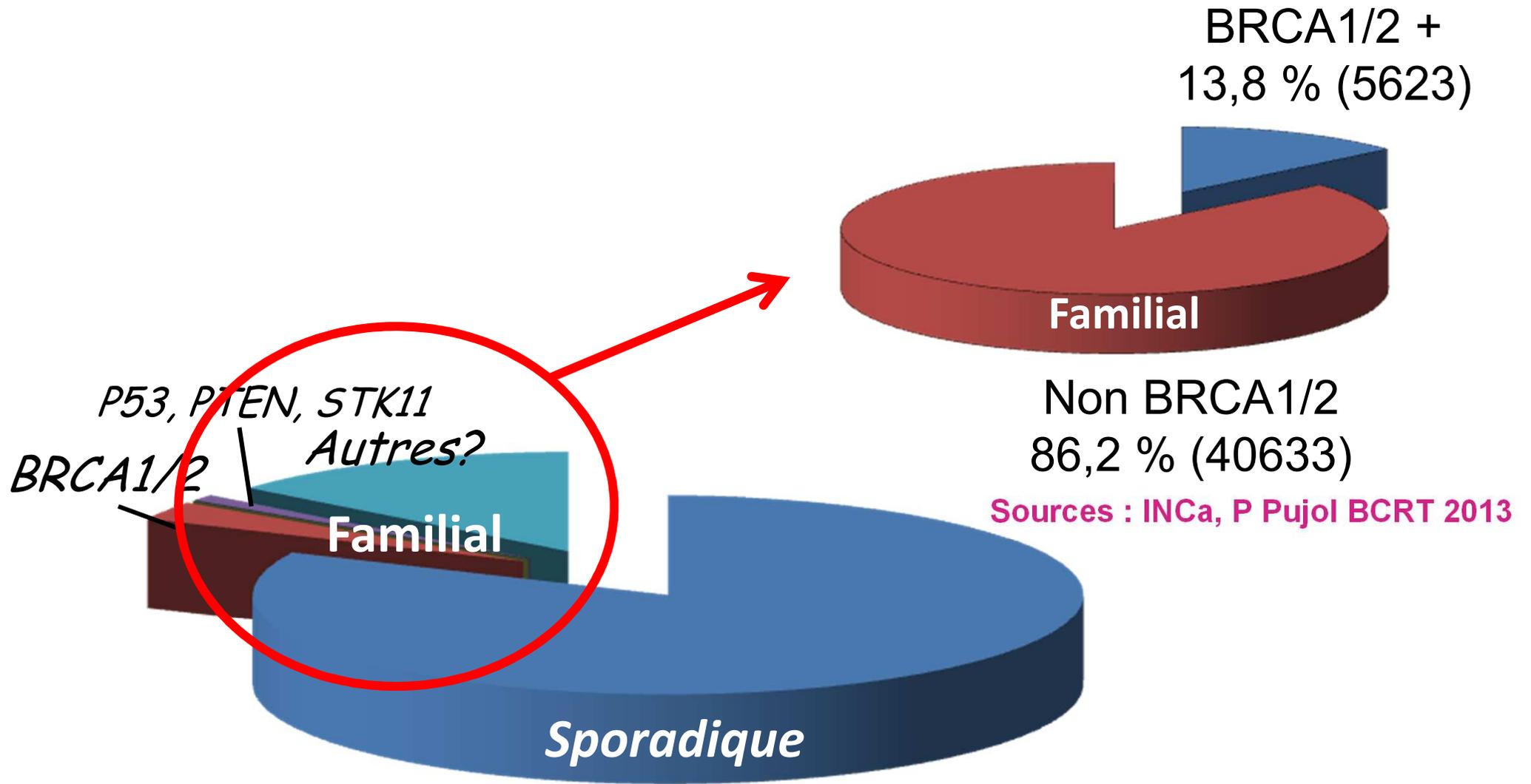
Personnalisation de la prise en charge en cas de mutation BRCA1/2

- Dépistage
- Prévention
 - ▶ Chirurgicale
 - ▶ Médicale
- Traitement
 - ▶ Impact sur le traitement chirurgical
 - ▶ Facteur prédictif (chimiothérapie platine)
 - ▶ Thérapie ciblée (inhibiteurs de PARP)

Personnalisation de la prise en charge en cas de mutation BRCA1/2

- Droit de savoir ou de ne pas savoir
- Dépistage mammaire ou prévention chirurgicale
- Traitement chirurgical conservateur ou radical
- Timing de l'annexectomie
- Diffusion de l'information familiale

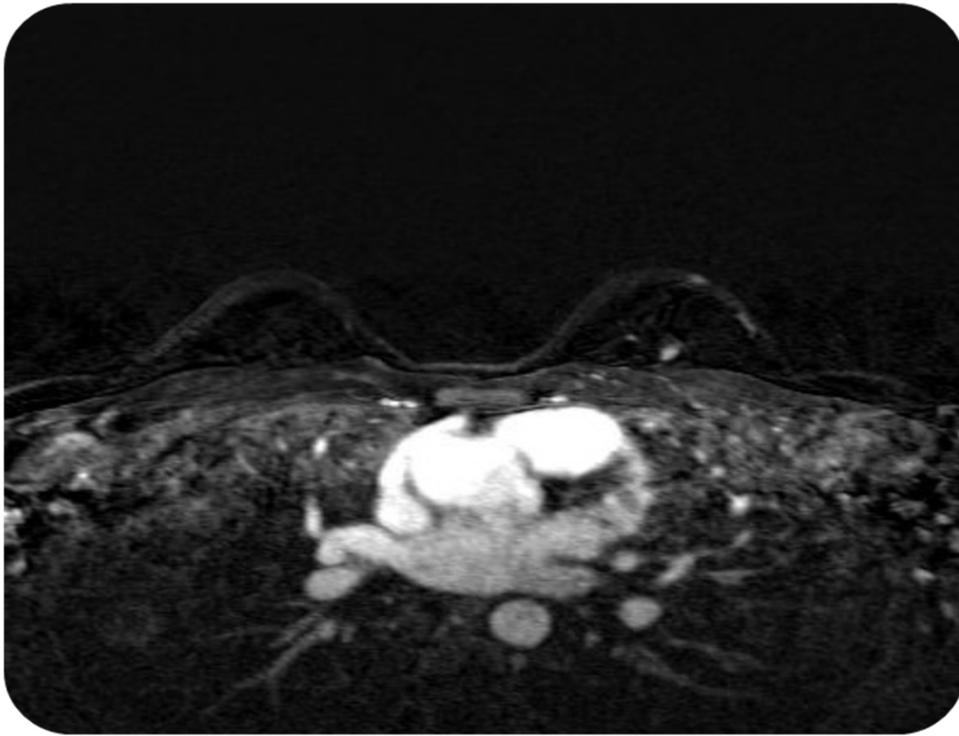
Formes familiales de cancer du sein



Inné ou acquis?



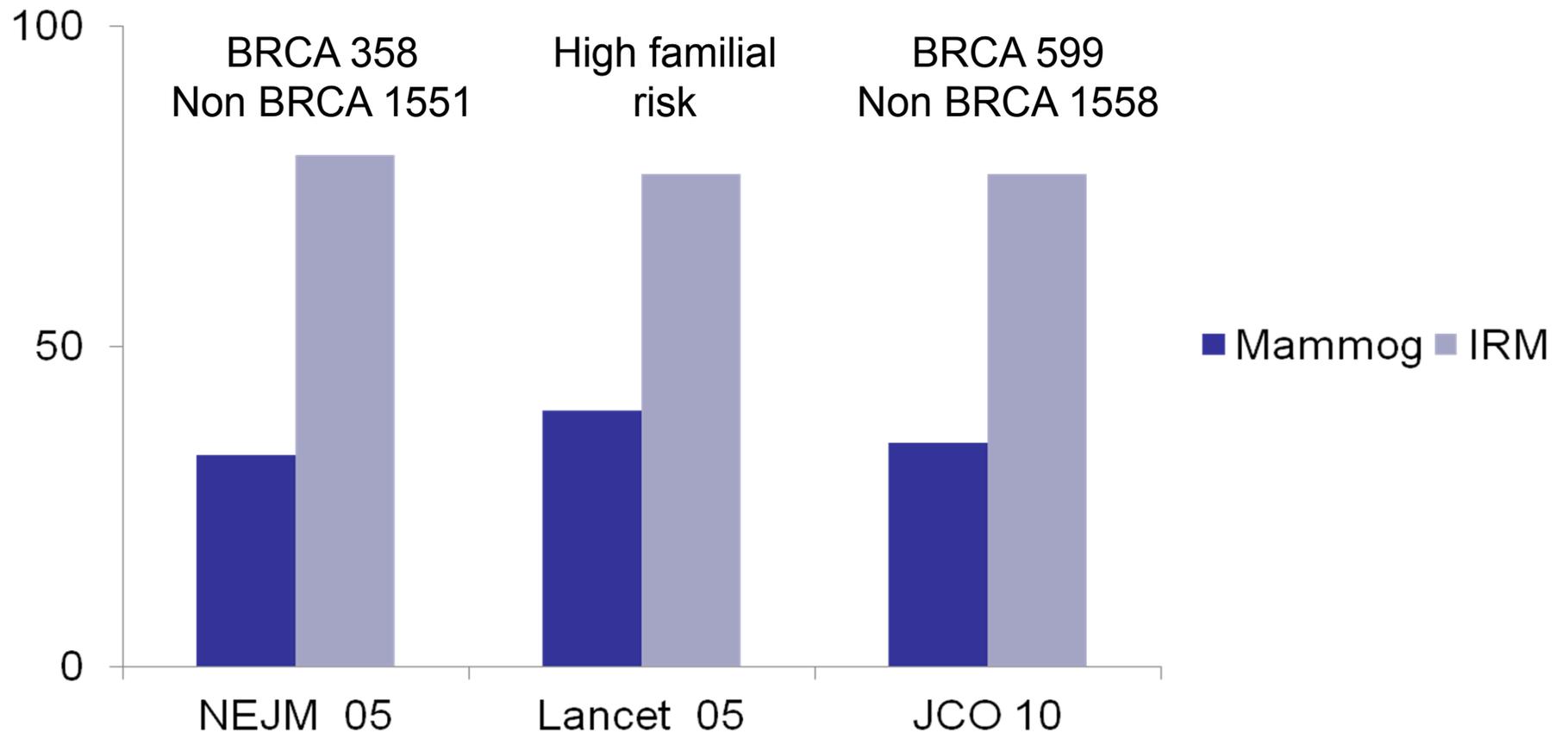
Dépistage personnalisé



37 ans, BRCA1, mammo : ACR3, Echogr : image arrondie

Dépistage :

IRM : Sensibilité / mammographie

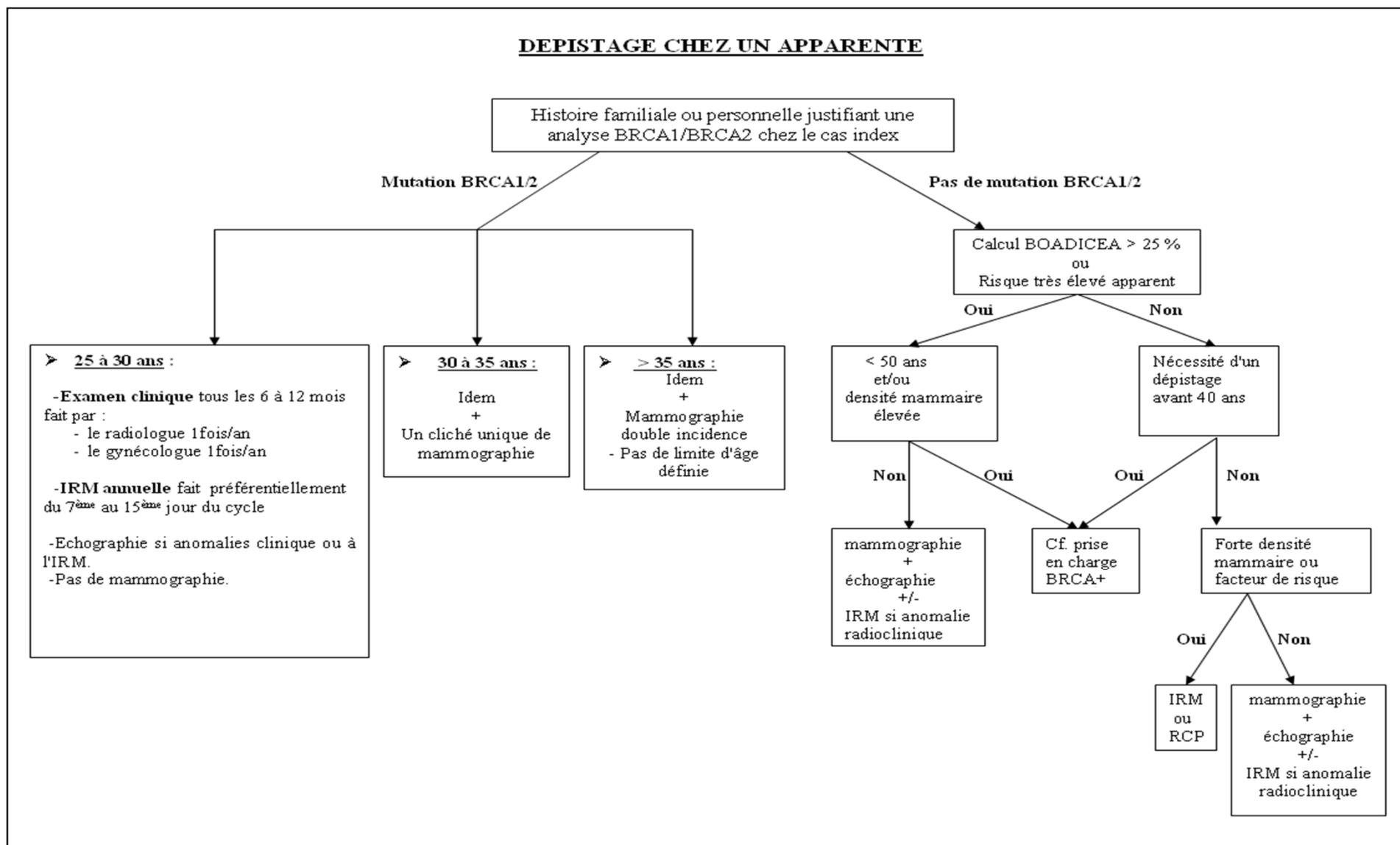


Risque familial « non BRCA »

- **Le programme personnalisé de surveillance prend en compte**
 - ▶ L'estimation du niveau de risque familial
 - ▶ L'âge du premier cancer dans la famille
 - ▶ Les autres composantes fortes du risque
 - L'existence de lésions histologiques associées
 - La densité mammaire
 - ▶ Les antécédents familiaux de cancers ovariens

- **Le programme personnalisé de surveillance est établi en RCP**

Programme de Suivi personnalisé





Programme Personnalisé De Suivi



ADHOC
«Réseau d'Assistance au Dépistage
des Cancers Héritaires En Languedoc Roussillon»
Tél : 04 67 33 07 04



Votre histoire personnelle ou familiale suggère un risque augmenté de cancer du sein.

Votre programme personnalisé de suivi comprend :

tous les

tous les

tous les

tous les

tous les

Référentiels utilisés pour votre surveillance :

- BRCA1 ou BRCA2 (Fiche de recommandations INCa, www.e-cancer.fr)
- Risque familial non BRCA (Oncologie, December 2011, Volume 13, Issue 12, pp 780-788)
- RCP du -- / -- / ----

Examen Clinique			
Mammographie			
IRM mammaire			
Echographie Mammaire			
Echographie pelvienne			



Examen Clinique			
Mammographie			
IRM mammaire			
Echographie Mammaire			
Echographie pelvienne			

Prévention

- Limitation des facteurs de risque; mode de vie?
- Prévention chirurgicale
 - ▶ Annexectomie
 - ▶ Mastectomie
- Prévention médicamenteuse
 - ▶ Tamoxifene
 - ▶ Inhibiteur aromatase

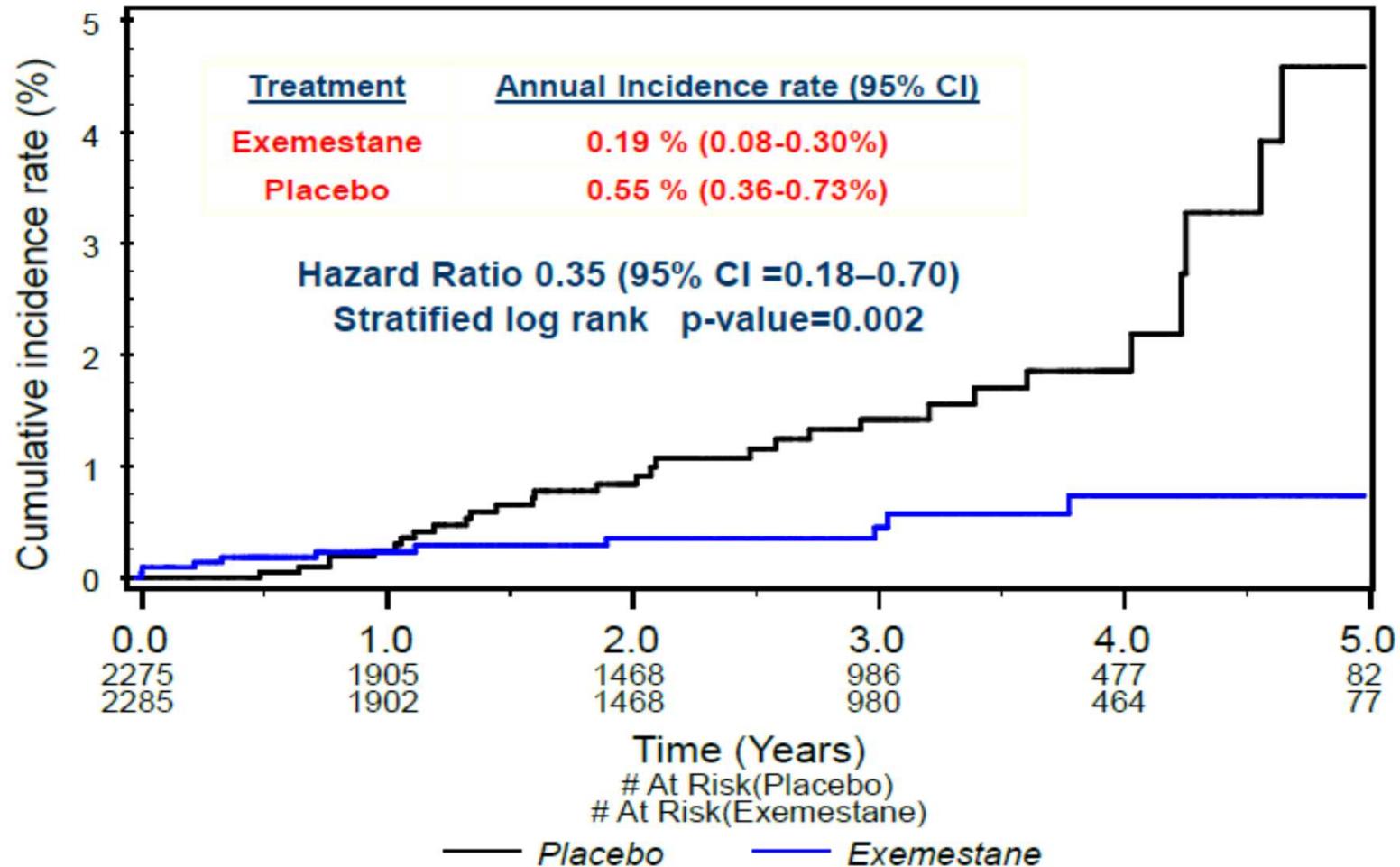
Prévention ovarienne

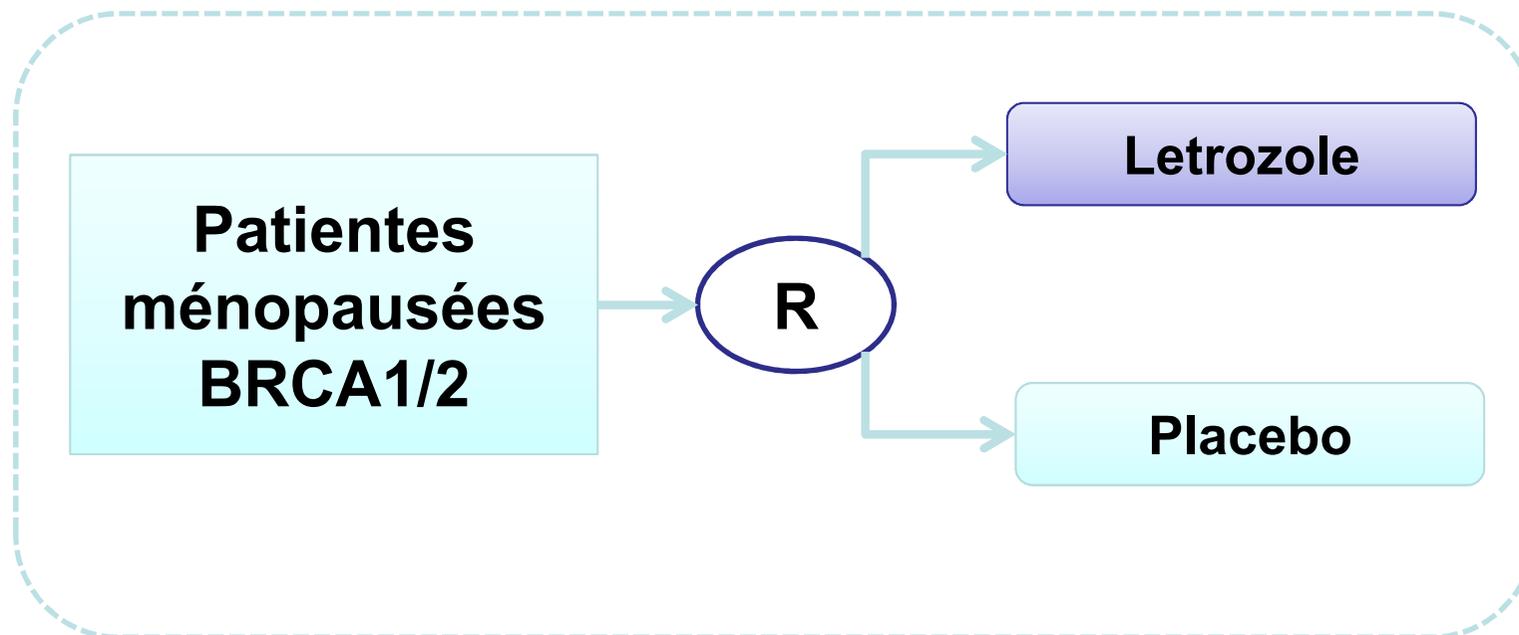
L'annexectomie bilatérale est l'action la plus importante chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2

- ▶ Diminuant le RR de cancer ovarien (85-96%)
- ▶ Diminuant le RR de cancer du sein en préménopause (43-64%)

La prévention par IA est efficace

MAP.3 Cumulative Incidence Curve for Invasive Breast Cancer





Familial Cancer
DOI 10.1007/s10689-011-9484-4

ORIGINAL ARTICLE

Uptake of a randomized breast cancer prevention trial comparing letrozole to placebo in *BRCA1/2* mutations carriers: the LIBER trial

Pascal Pujol · Christine Lasset · Pascaline Berthet · Catherine Dugast · Suzette Delaloge · Jean-Pierre Fricker · Isabelle Tennevet · Nathalie Chabbert-Buffet · Pascale This · Karen Baudry · Jerome Lemonnier · Lise Roca · Sylvie Mijonnet · Paul Gesta · Jean Chiesa · Helene Dreyfus · Philippe Vennin · Capucine Delnatte · Yves Jean Bignon · Alain Lortholary · Fabienne Prieur · Laurence Gladieff · Anne Lesur · Krishna B. Clough · Catherine Nogues · Anne-Laure Martin · On behalf the French Federation of Cancer Centres (FNCLCC)

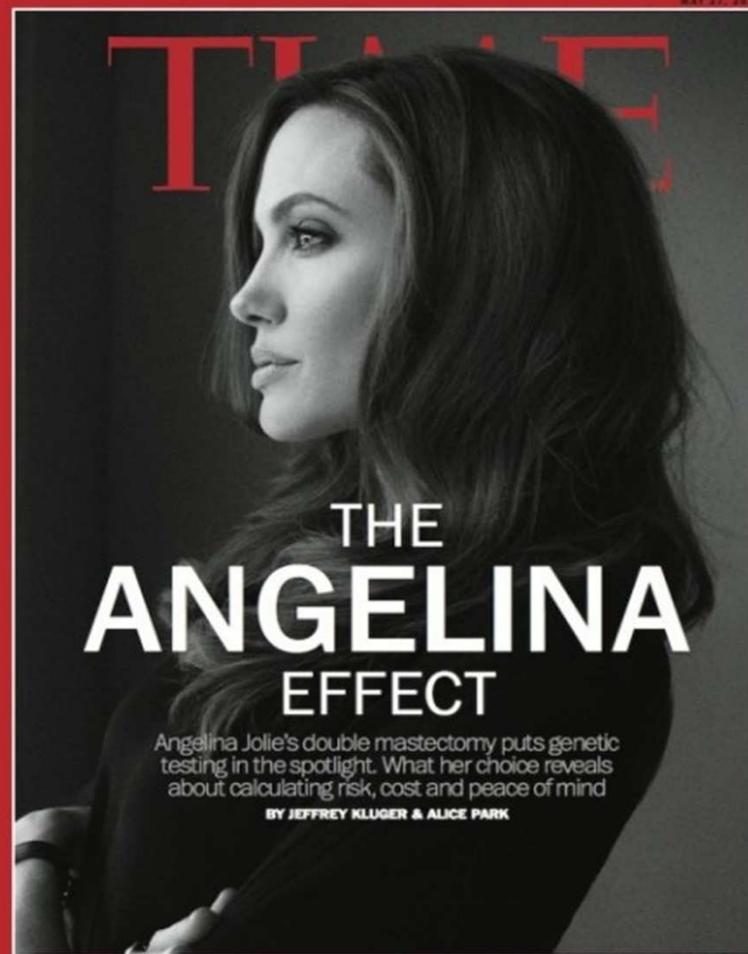
RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique

CANCER DU SEIN

S Giard, P Pujol, Ph Venin, JP Lefranc, F Eisinger, C Nogués,
N Tubiana-Mathieu, A Lesur, P Saltel, R Villet.

www.e-cancer.fr



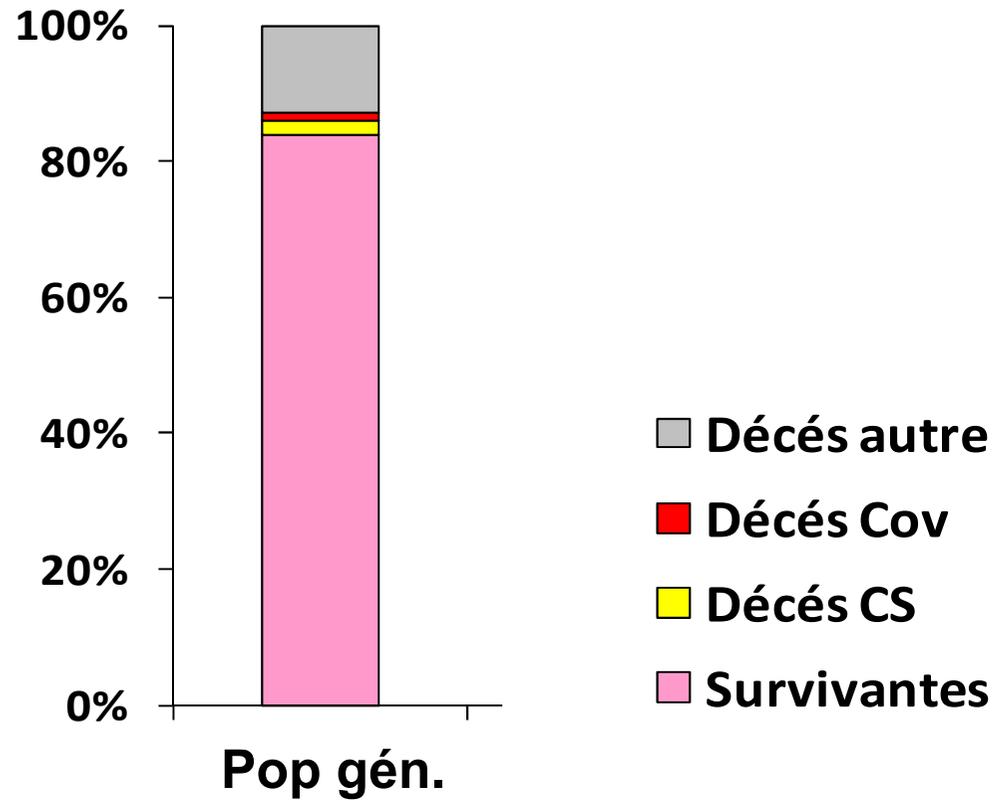
- Tests for high-risk cancer gene have risen by 67% since Jolie's operation
- Double mastectomies in the UK have dramatically increased since then
- Experts warn there is a danger of 'over treatment' as many 'don't need it

Source: <http://www.dailymail.co.uk/health>

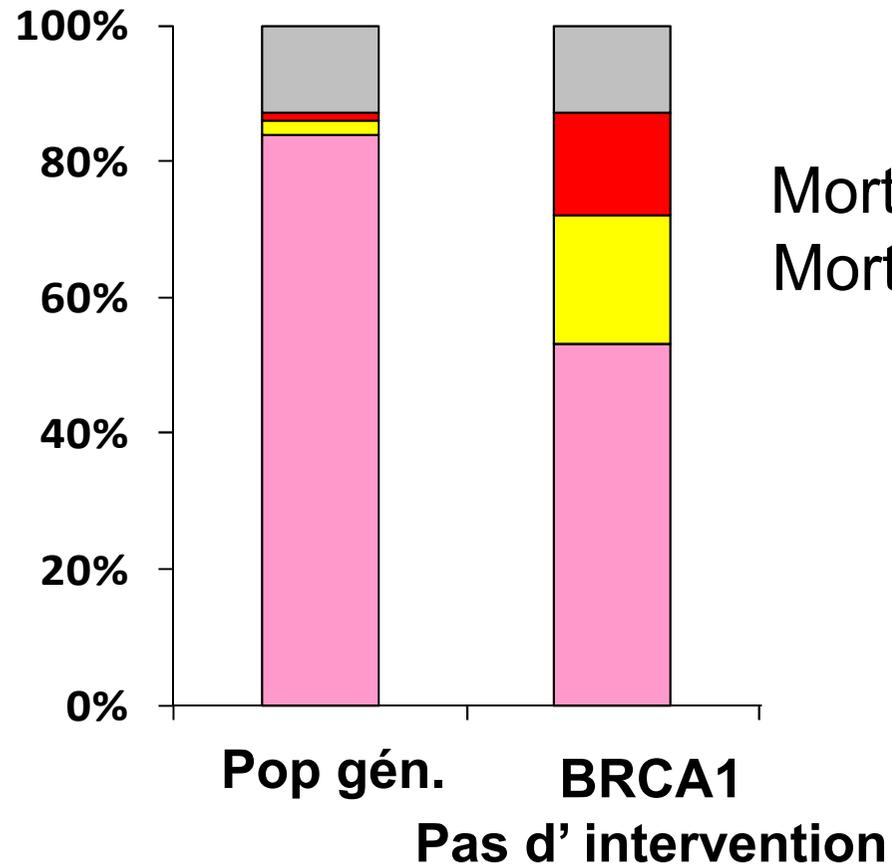
Quelles femmes sont concernées?

- Essentiellement les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 (plus de 15 000)
- Exceptionnellement, femmes non BRCA

Mortalité BRCA1



Mortalité BRCA1

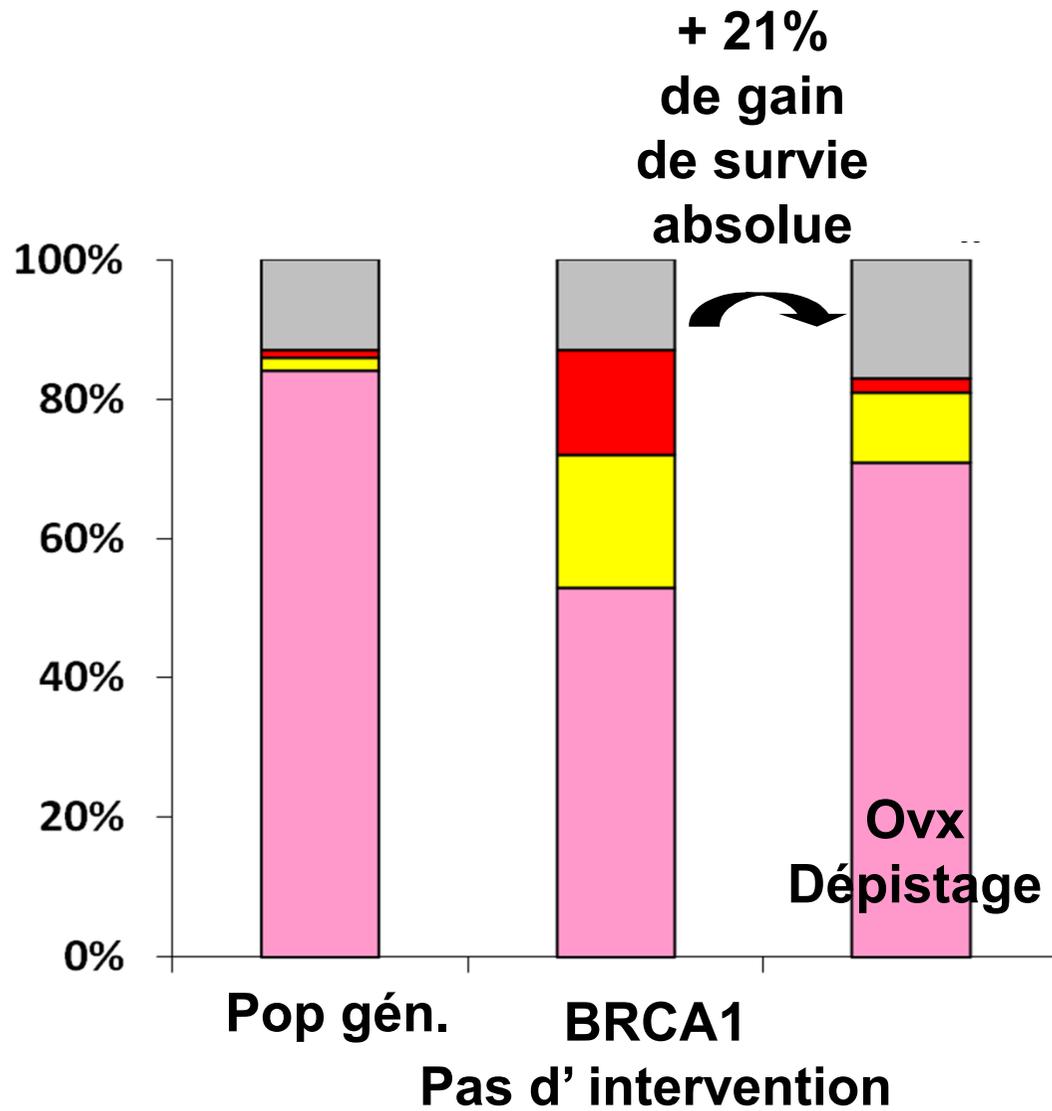


à 70 ans :

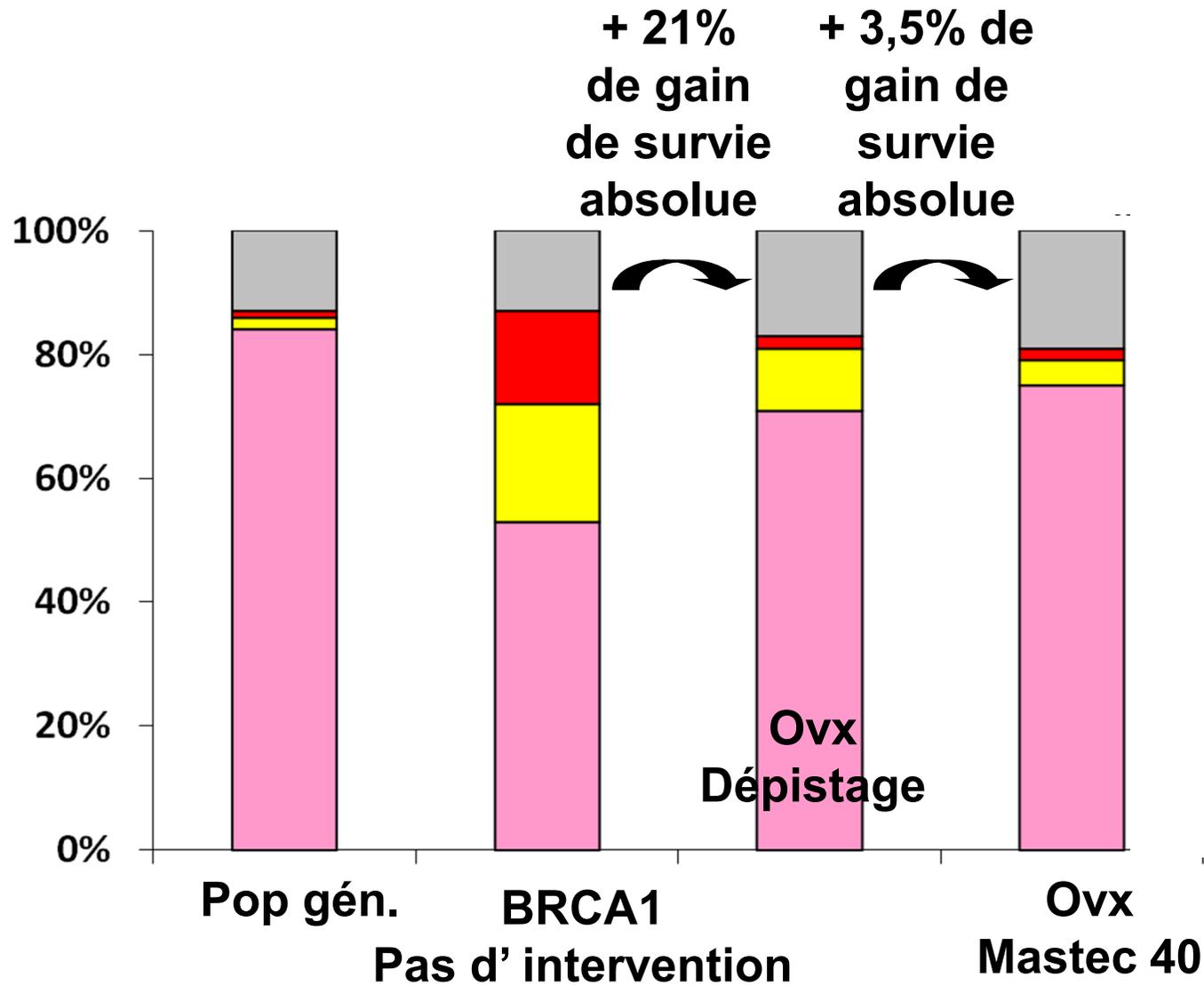
Mortalité par cancer ovarien : 18 %

Mortalité par cancer du sein : 20 %

Mortalité BRCA1



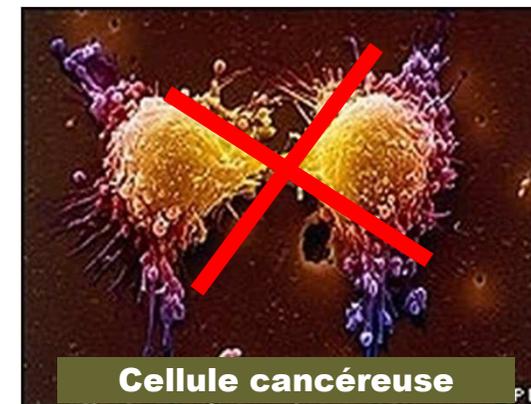
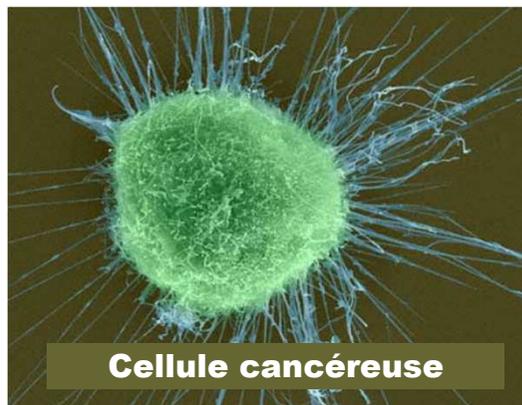
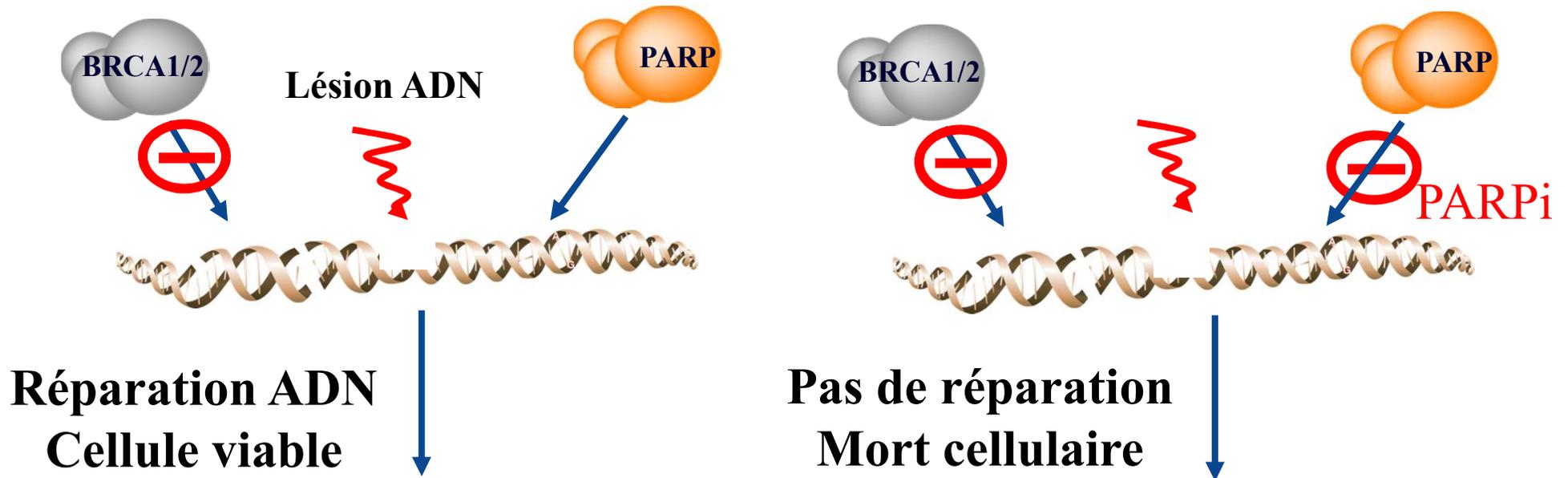
Mortalité BRCA1 : impact de la chirurgie



Traitement personnalisé et thérapie ciblée



Synergie létale PARP/BRCA



Cellule normale



PARPi



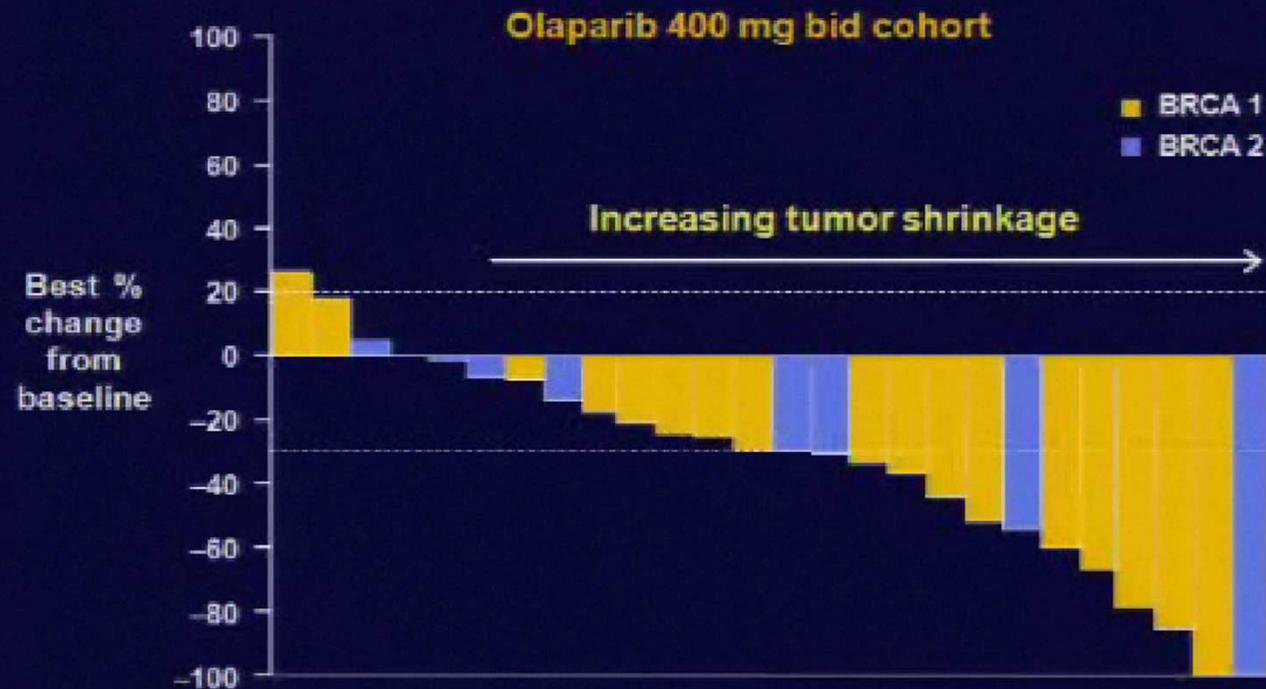
**Réparation
Pas de mort cellulaire**



Cellule normale

PARPi Olaparib

Best % change from baseline in target lesions by genotype

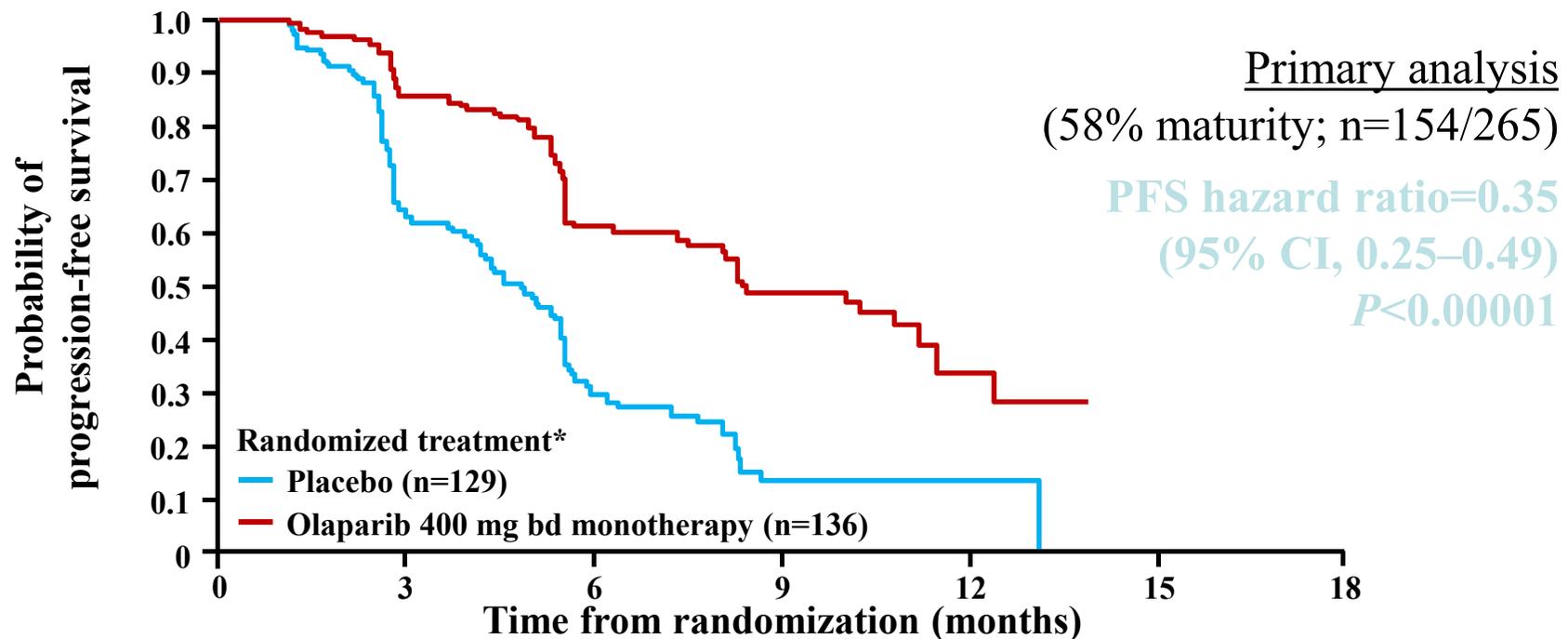


One patient was excluded as only 1 of their 2 target lesions was measured at each assessment

Tutt Lancet 2010

Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer

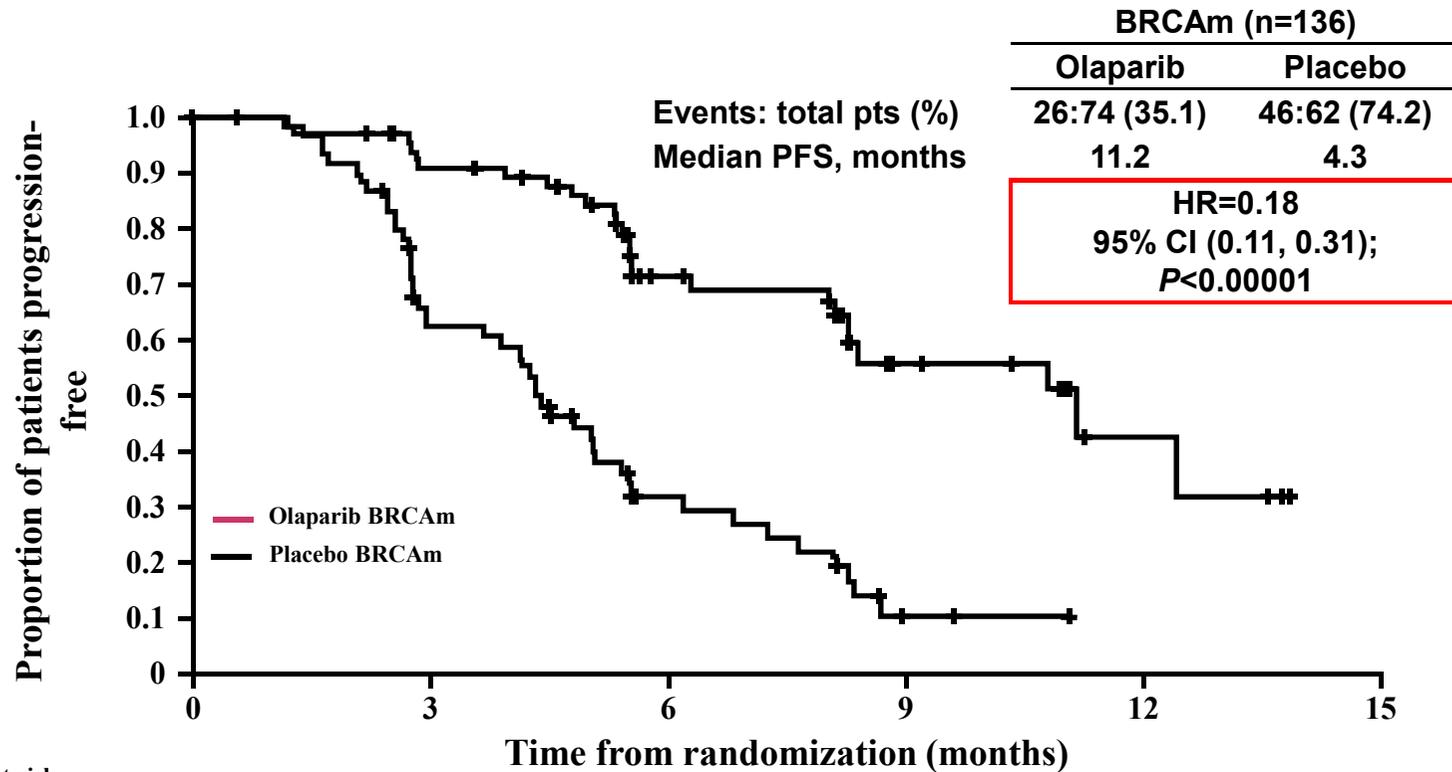
- Patients were randomized after response to platinum-based chemotherapy



■ Interim OS analysis (38% maturity): HR=0.94; 95% CI, 0.63–1.39; $P=0.75$

*Patients were treated until disease progression

PFS en fonction du statut BRCA



Number at risk

Olaparib BRCAm	74	59	33	14	4	0
Placebo BRCAm	62	35	13	2	0	0

- 82% reduction du risque de progression sous olaparib

Les messages

- 15 000 porteuses d'une mutation BRCA1/2 et 50 000 «familles à risque» identifiées. Un programme personnalisé de suivi doit être proposé.
- Le statut génétique peut faire personnaliser le traitement chirurgical et pourrait faire indiquer une thérapie ciblée
- Dans la prise en charge du risque la personnalisation doit tenir compte des caractéristiques génétiques et «du sujet »