

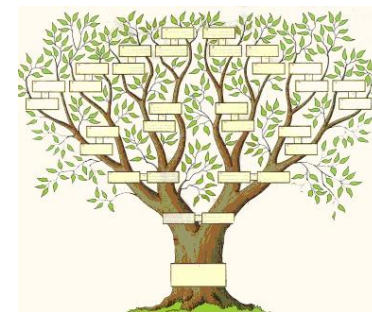
Le recherche de mutation génétique quelles indications en 2017 ?

6^{ème} édition des « RCP » de la SFSPM

1^{er} avril 2017 - Biarritz

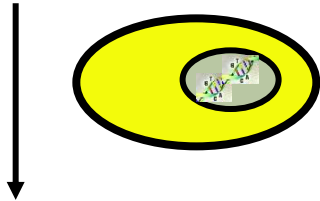
Dr Emmanuelle Barouk-Simonet

Unité d'oncogénétique - Institut Bergonié



Le cancer est une maladie toujours génétique mais rarement héréditaire

Génétique
somatique



Accumulation d'évènements
mutationnels somatiques

Anti-oncogènes / oncogènes

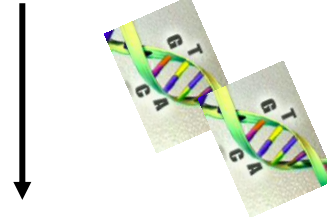
Phénomène multi-étapes

Transmissible à travers la mitose



Carcinogénèse

Génétique constitutionnelle



Mutation Anti-oncogènes / oncogènes dès la
conception

Transmission mendélienne autosomique
dominante ou récessive

Héritée ou de novo



Prédisposition héréditaire au cancer (5 %)

Les enjeux

➤ Test génétique d'une prédisposition héréditaire Médecine préventive

Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2

Les personnes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 présentent un risque élevé de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire au cours de leur vie.

I - PRISE EN CHARGE DU RISQUE MAMMAIRE

La surveillance mammaire

À partir de quand ?
Le suivi clinique mammaire est biannuel et doit débiter dès l'âge de 20 ans. Le suivi radiologique mammaire débute dès l'âge de 30 ans. Les cas justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont à discuter au cas par cas.

Comment ?

Le suivi radiologique consiste en la réalisation, sur une période n'excédant pas 2 mois, d'une mammographie, d'une échographie en cas de seins denses, et d'un examen par IRM. Idéalement, l'examen IRM doit être réalisé en premier, ce qui permet d'orienter le bilan standard en cas d'anomalie détectée. Cette surveillance radiologique doit être réalisée à un rythme annuel.

Sur quelle durée ?

Dans l'état des connaissances actuelles, il n'y a pas de limitation dans le temps de ce suivi clinique. Il en est de même pour le dépistage par imagerie à l'exception des femmes ayant eu une mastectomie bilatérale, prophylactique ou non.

Par qui ?

- Il est important que la prise en charge soit organisée, coordonnée et conduite par un médecin référent travaillant dans une équipe multidisciplinaire prenant en charge les formes héréditaires de cancer.
- Concernant l'imagerie, il est important, dans la mesure du possible, que l'ensemble des examens (IRM, mammographie et échographie) soit réalisé dans une même structure et ce, après avoir été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire et une comparaison optimale entre les vagues d'examen.

Ce qu'il faut savoir :

La mammographie reste indispensable dans le suivi radiologique même en cas de forte densité mammaire. En effet, il existe un risque de faux négatif en IRM pour les lésions in situ dont certaines seront détectées par des calcifications à la mammographie. Tous les appareils de mammographie sont soumis à un contrôle qualité, l'irradiation est limitée à long terme.

Lors du premier examen, l'IRM génère de 15 à 20 % de recommandations de suivi rapproché à 6 mois ou d'examen invasif (ponctions ou biopsies). Ensuite, ce taux diminue de moitié pour rester stable. Il est important d'informer les femmes de ces données.

L'alternative à la surveillance mammaire est la mastectomie prophylactique. Son bénéfice est maximal si elle est réalisée avant 40 ans. L'indication de la mastectomie prophylactique est valide dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécifique.

La patiente doit être accompagnée de façon pluridisciplinaire dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale. Elle doit bénéficier d'un temps de réflexion.

II - PRISE EN CHARGE DU RISQUE OVARIEN

Une échographie pévienne est réalisée annuellement à partir de l'âge de 35 ans.

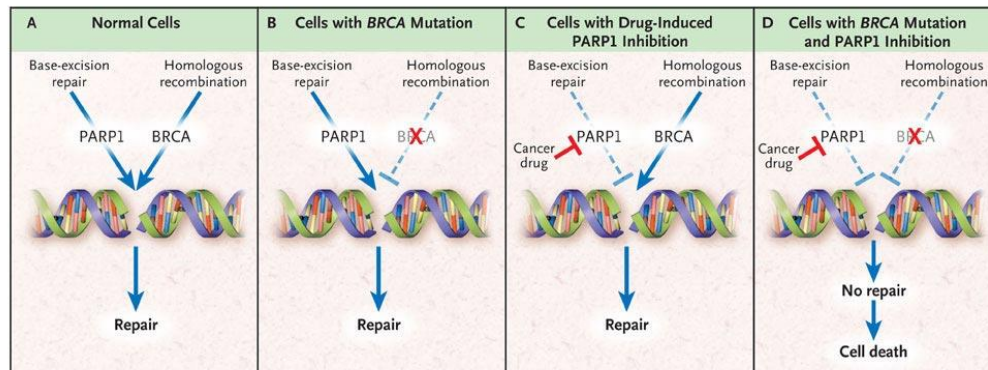
Compte tenu de l'incertitude de l'efficacité en termes de morbidité et mortalité de l'échographie pour le cancer de l'ovaire, une ovariectomie prophylactique est recommandée à partir de 40 ans après validation pluridisciplinaire. L'âge de l'intervention peut être modulé en fonction du génotype, de l'histoire familiale et de la demande de la patiente. L'analyse histologique des trompes et des ovaires doit être complétée afin de faire le diagnostic d'un cancer ovaire, présent dans 5 % des cas.

Un traitement hormonal de la ménopause peut être proposé à doses minimales et jusqu'à l'âge de 50 ans chez des femmes présentant une altération importante de la qualité de vie après chirurgie et n'ayant pas été atteintes de cancer du sein.

Comité d'oncogénétique de l'INCA : Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, Pr Thierry Frebourg, Dr Catherine Bonatti, Pr Dominique Bonneau, Pr Marc Delbecq, Pr Jean-Pierre Lefranc, Dr Catherine Nagali, Pr Yann Parc, Pr Jean-Christophe Saurin, Dr Anne Tardivon, Pr François Thépoc
www.e-cancer.fr

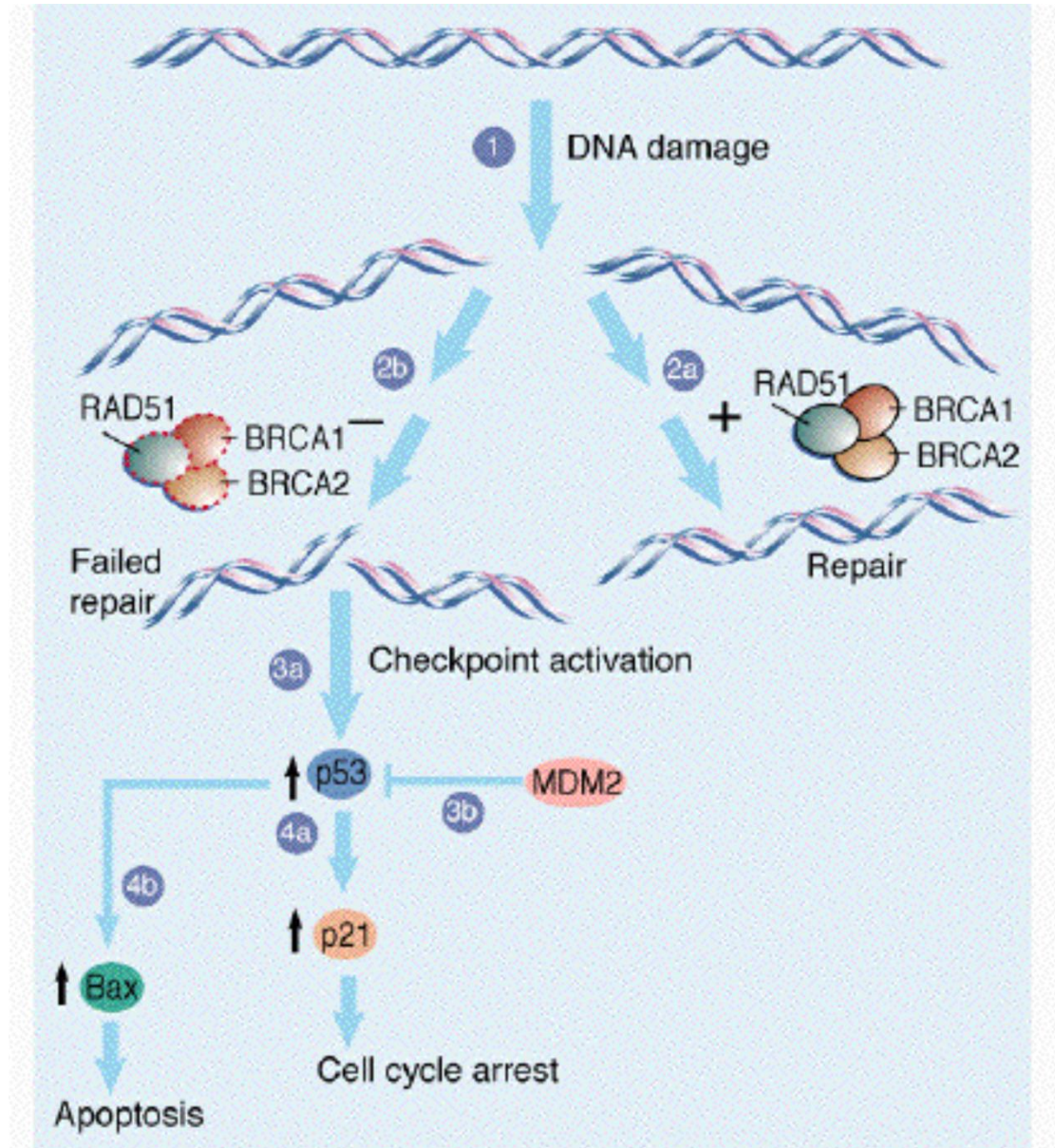


➤ Test théranostique Le statut muté BRCA, oui/non, guide la chimiothérapie



Gènes suppresseurs de tumeur /Anti-oncogènes

→ Réparation des cassures double brin de l'ADN par Recombinaison Homologue



Fréquence des altérations des gènes BRCA1 et BRCA2

- **Fréquence des femmes porteuses de mutation BRCA1/2** parmi les femmes atteintes de cancer du sein :
 - 1,9% des cas avant 70 ans
 - 2,6% des cas avant 50 ans
- **Fréquence des personnes porteuses d'une mutation BRCA1/2** dans la population générale :
 - 1/420
- **Fréquence des personnes porteuses d'une mutation BRCA1/2** dans la population Ashkenaze :
 - 1/50
- **Fréquence des personnes porteuses de la mutation BRCA2 999del5** dans la population islandaise :
 - 1/166

Risques cumulés de cancers du sein et de l'ovaire chez les femmes prédisposées BRCA1/2

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Breast		
Antoniou, 2003	65% (CI: 44-78%)	45% (CI : 31-56%)
Chen, 2007	57% (CI : 47-66%)	49% (CI : 40-57%)
Ovary		
Antoniou, 2003	39% (CI : 18-54%)	11% (CI : 2,4-19%)
Chen, 2007	40% (CI : 35-46%)	18% (CI : 13-23%)

- Variabilité du risque inter et intrafamilial - Gènes modificateurs (Etude GEMO)
- Age médian de survenue du CS : BRCA1 40 ans / BRCA2 43 ans
- BRCA2 : cancer prostate, sein masculin, pancréas, mélanome

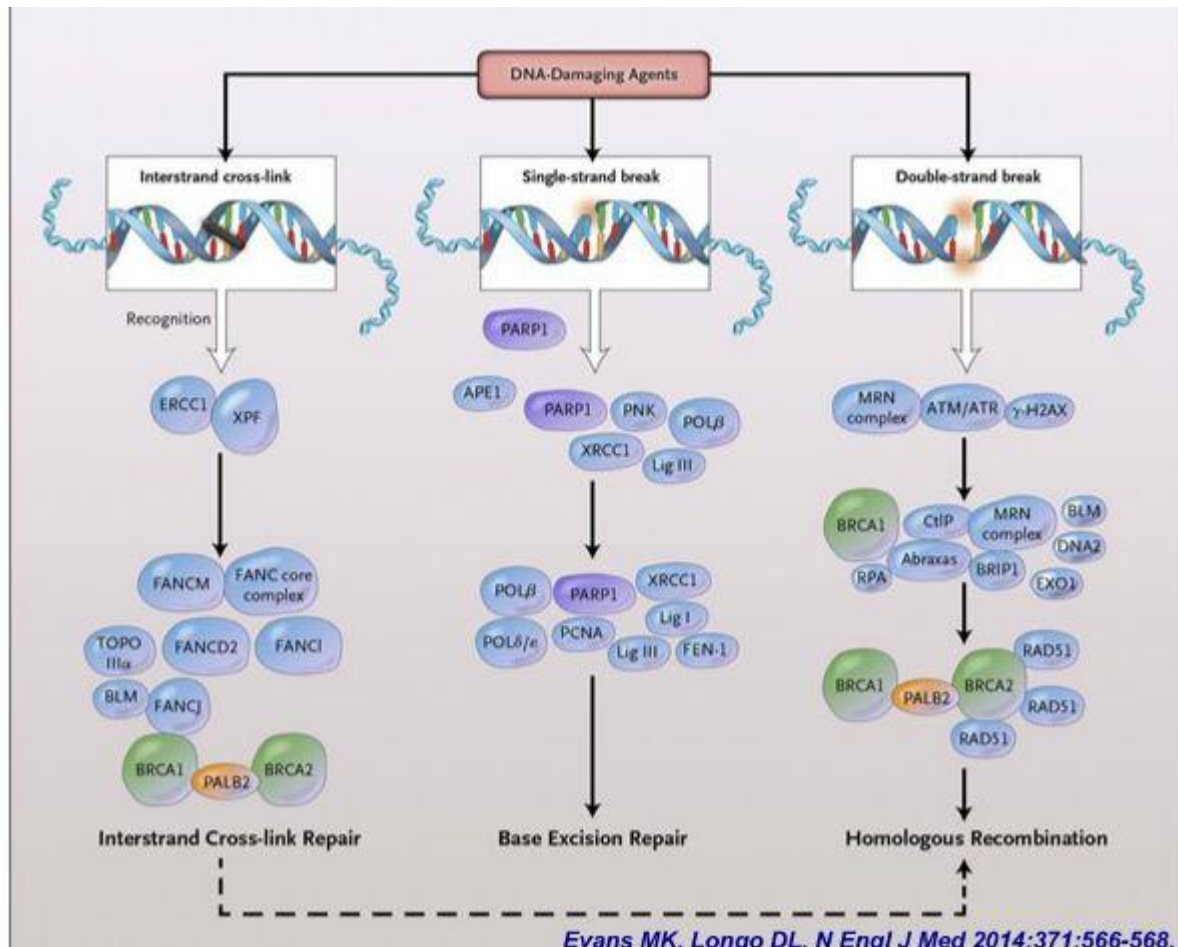
Critères cliniques de criblage BRCA1 et 2 - **Actualités**

Indication consultation d'oncogénétique

- 3 cancers du sein liés au 1^{er} ou 2^d degré
- 2 cancers du sein dont un \leq 40 ans ou dont 1 cancer du sein masculin
- 1 cancer du sein \leq 36 ans (21% de femmes mutées)
- 1 cancer du sein de type médullaire (18% de mutation BRCA1)
- 1 cancer du sein + 1 cancer de l'ovaire liés au 1^{er} ou 2^d degré
- Atteinte primitive multiple (cancers du sein et de l'ovaire chez une même personne)
- **Cancer de l'ovaire isolé de haut grade quelque soit l'âge** (*Bonaiti et al, Bull Cancer, 2009*)
- **Cancer du sein isolé triple négatif < 51 ans** (>10% de mutation BRCA; *Robertson et al, BJC, 2012*)

Le concept BRCA ness - Autres gènes de la recombinaison homologue

Identification de nouveaux gènes de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire



Gène PALB2

- ✓ Nouveau gène de prédisposition au cancer du sein (et du pancréas ?) (*Antoniou et al, NEJM, 2014*)
- ✓ Risque CS id BRCA2
- ✓ Pas de risque cancer ovaire ni prostate

Paralogues de RAD51 (C et D)

- ✓ Risque Cancer ovaire id BRCA2 - AP dès 45 ans
- ✓ Efficacité anti-PARP
- ✓ Pas de sur risque cancer sein - suivi HAS

Autres gènes

- ✓ ATM, CHEK2.....
- ✓ Etude TUMOSPEC 2017



Ne pas méconnaître les autres syndromes de prédisposition au CS

- Syndrome de Li-Fraumeni (gène TP 53)

CS très précoces / Sarcomes / Tumeurs cérébrales / Leucémies / Corticosurrénales / C poumon de type bronchoalvéolaire...

Précocité des atteintes +++

Critères de Chompret

- Contre-indication à la radiothérapie : risque cancer radio-induit
- Si forte suspicion, possibilité de recherche accélérée
- Si mutation TP53, indication mastectomie curative vs ttt conservateur

- Prédisposition héréditaire au cancers de l'estomac et du sein (CLI) (gène CDH1) Gastrectomie prophylactique dès 20 ans.

- Prédisposition syndromique avec évolution tumorale +/- systématique

- Maladie de Cowden (gène PTEN) : macrocéphalie +++
- Maladie de Peutz-Jeughers (gène STK11) : polypose hamartomateuse et lentiginose péri-orificielle +++

Evolution technologique -
*Séquençage de nouvelle
 génération (NGS)*
Pannel de gènes

Gènes de prédisposition au
 cancer du sein et de l'ovaire
Pannel HBOC

Table 2	List of 25 genes (HBOC) or other	C
	Genes	
HBOC genes	ATM	
	BARD1	
	BRCA1	
	BRCA2	
	BRIP1	
	CDH1	
	CHEK2	
	MRE11A	
	PALB2	
	PTEN	
	RAD50	
	RAD51C	
	STK11	
TP53		
OTHER genes	APC	
	EPCAM	
	MLH1	
	MSH2	
	MSH6	
	MUTYH	
	PIK3CA	
	PMS2	
	PTCH1	
PTCH2		
SUFU		
TOTAL	25 genes	

1 : HUGO Gene Nomenclature
 3 : Consensus Coding Sequences

GRUPE
GÉNÉTIQUE

- COORDINATEUR
Dr. Michel LONGY
- Dr. Emmanuelle BAROUK-SIMONET
GÉNÉTIQUE MÉDICALE
- Mme Marion BARRAULT
PSYCHOLOGIE
- Dr. Yves BÉCOURAN
ONCOLOGIE DIGESTIVE
- Mme Françoise BONNET
GÉNÉTIQUE MOLECULAIRE
- Mme Virginie BOUSSARD
PSYCHOLOGIE
- Dr. Virginie BUBIEN
GÉNÉTIQUE MÉDICALE
- Dr. Anne FLOQUET
ONCOLOGIE MÉDICALE
- Mlle Églantine JOLLY
CONSEIL GÉNÉTIQUE
- Mlle Natalie JONES
GÉNÉTIQUE MOLECULAIRE
- Dr. Michel LONGY
GÉNÉTIQUE MÉDICALE
- Dr. Nicolas SÉVENET
GÉNÉTIQUE MOLECULAIRE

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR EXAMEN DES
CARACTERISTIQUES GÉNÉTIQUES A BUT MÉDICAL

Loi n°20046800 du 6 août 2004-code de la santé publique

IDENTIFICATION DU PATIENT NOM: Prénom: Nom de Jeune Fille: Date de naissance:	IDENTITE DU TITULAIRE DE L'AUTORITE PARENTALE SI MINEUR NOM: Prénom:
--	---

Je soussigné(e), Mme, Mr.....déclare avoir bénéficié d'une consultation d'oncogénétique auprès du Dret avoir compris les implications et les conséquences des analyses des caractéristiques génétiques qui doivent être réalisées à partir :

- Du prélèvement qui m'est proposé Du prélèvement qui est proposé à mon enfant mineur

Pour (préciser le nom de la pathologie) :

Je donne mon consentement pour la réalisation de ces analyses et je reconnais, conformément aux articles R1131-4 et R1131-5 du décret n°2008-321 du 4 avril 2008 du code de la santé publique, avoir reçu l'ensemble des informations permettant la compréhension de cet acte biologique et sa finalité.

Je pourrai, si je le souhaite, obtenir toute information complémentaire sur cette démarche auprès de ce même médecin.

Je peux à tout moment décider de ne pas poursuivre cette démarche. Dans ce cas, j'en informerai le médecin désigné ci-dessus. Le matériel biologique me concernant sera alors détruit. Une prise en charge médicale continuera à m'être proposée.

Je suis informé(e) de la nécessité d'avertir les membres de ma famille au cas où une altération génétique serait mise en évidence.

J'accepte, si mes résultats apparaissent médicalement essentiels pour mes apparentés, qu'ils puissent être utilisés dans leur intérêt, y compris après mon décès : OUI NON

J'accepte, si le diagnostic restait en suspend, l'utilisation ultérieure des échantillons biologiques pour l'étude d'autres gènes connus ou non connus à l'heure actuelle à des fins médicales : OUI NON

Je souhaite être tenu informé de la mise en évidence d'une mutation « incidente » sans rapport avec ma pathologie : OUI NON

J'accepte après anonymisation l'utilisation des échantillons biologiques à des fins scientifiques et leur envoi éventuel à d'autres laboratoires dans cette optique : OUI NON

Fait àLe..... SIGNATURE :

ATTESTATION DU MEDECIN PRESCRIPTEUR Je certifie avoir informé le (ou la) patient(e) sus nommé(e) sur les caractéristiques de la maladie recherchée, les moyens de la détecter, les possibilités de prévention et de traitement, et avoir recueilli le consentement de (ou de la) patient(e) dans les conditions du code de la santé publique (article n°R1131-4 et 5).	Signature et cachet :
--	-----------------------

Rappel concernant la législation

(Conformément à la loi n°2004-800 du 6 août 2004 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne):
 Le médecin prescripteur doit conserver le consentement écrit, les données de la prescription et de l'attestation, et les comptes rendus d'analyses de biologie médicale consenties et signés (Art. R1131-5).
 Le laboratoire agréé réalise les examens écrits :
 - Disposer de la prescription et de l'attestation du prescripteur (décret n°2008-321 du 4 avril 2008)
 - Adresser le compte rendu d'analyse de biologie médicale consenti et signé par un praticien responsable agréé conformément à l'Art. L.1131-3 EXCLUSIVEMENT AU MEDECIN PRESCRIPTEUR des examens génétiques (Art. L.1131-1)

229 cours de l'Argonne - CS 61283 - 33076 Bordeaux cedex
 TÉLÉPHONE : 05 56 33 33 33 - TÉLÉCOPIEUR : 05 56 33 33 30 - INTERNET : www.bergonie.org



NGS Diagnostic
Nouveau consentement

Notion de mutation
incidente sans rapport
avec ma pathologie



REUNION DE CONCERTATION
PLURIDISCIPLINAIRE
GÉNÉTIQUE
contact rendez-vous consultation
et contact secrétariat RCP
☎ : 05 56 33 04 39
☎ : 05 56 33 32 93
télécopieur
☎ : 05 56 33 04 38
dates de RCP
RCP GÉNÉTIQUE
2^{ème} lundi du mois
3^{ème} mercredi des mois pairs

RECHERCHE CLINIQUE
GÉNÉTIQUE
assistante de recherche clinique
☎ : 05 56 33 33 42
☎ : 05 56 33 78 01

Adresse Web
Intélie présoa.navigar@bordeaux.unicancer.fr

L'interprétation des résultats moléculaires est partie intégrante du diagnostic génétique

Mutations délétères 15%

Mutations non sens

Délétions/insertions

Épissage

Variants de signification inconnue

Mutations faux sens

Mutations silencieuses

Mutations introniques (zones régulatrices)

Absence de mutation

Zone fonctionnellement importante

Mutation jamais décrite

Fréquence allélique < 1%

Variant à tendance délétère

Bibliographie, base de données...

Diapo N Sévenet

Zone fonctionnellement non importante

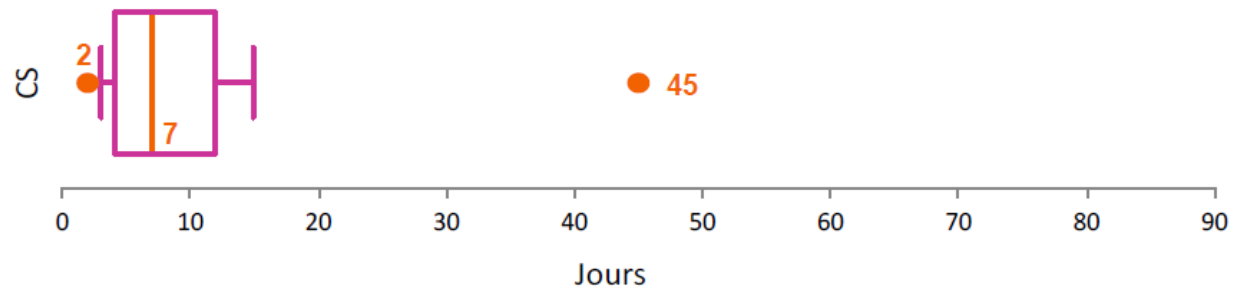
Co-occurrence avec une mutation délétère

Fréquence allélique > 1%

Polymorphisme ?

Circuit **rapide** de consultation et de diagnostic moléculaire

Figures 17. 2013 - Syndrome seins-ovaires - Cas index - Délais de réponse
Dans le cadre du processus de prise en charge rapide, délais d'obtention d'un rendez-vous en consultation et délais de réponse des laboratoires



INCa, janvier 2017

Indications (après accord oncogénétique)

- Impact prise en charge chirurgicale
- Impact théranostique

INCa, janvier 2017

En France

- En 2013 : **819 patientes**
- En 2014 : **1185 patientes**
- En 2015 : **2469 patientes**

INCa, janvier 2017

- Anticiper (consultation au moment du diagnostic du cancer de l'ovaire de haut grade (AMM), ne pas attendre la rechute) on compte sur vous !!!



Ne pas oublier Un test génétique est un acte clinico-biologique encadré

- Les caractéristiques de génétique constitutionnelle ont la particularité d'être définitives.
Les résultats des examens de génétique ont des conséquences non seulement pour la personne testée mais aussi pour sa famille.
Les connaissances dans le domaine de la génétique évoluent de manière continue et, par conséquent, l'interprétation du résultat peut évoluer dans le temps. »
- *Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.*



Ne pas oublier L'information des apparentés

Art. L. 1131-1-2. - Préalablement à la réalisation d'un examen des caractéristiques d'une personne, le médecin prescripteur informe celle-ci des risques qu'un silence ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés si une anomalie génétique grave dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins était diagnostiquée. Il prévoit avec elle, dans un document écrit qui peut, le cas échéant, être complété après le diagnostic, les modalités de l'information destinée aux membres de la famille potentiellement concernés afin d'en préparer l'éventuelle transmission. Si la personne a exprimé par écrit sa volonté d'être tenue dans l'ignorance du diagnostic, elle peut autoriser le médecin prescripteur à procéder à l'information des intéressés dans les conditions prévues au quatrième alinéa

Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013- relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale

INCa, janvier 2017

L'Inca juge "souhaitable" d'éviter les prescriptions non pertinentes en oncogénétique

Publié le 30/01/17 - 14h27 - HOSPIMEDIA

L'Institut national du cancer (Inca) vient de publier la [synthèse](#) 2015 de l'activité d'oncogénétique. État des lieux détaillé de l'activité des 139 sites de consultation et des 25 laboratoires d'oncogénétique, ce rapport (à télécharger ci-dessous) permet de dégager des points forts et axes d'amélioration du dispositif national. Faire évoluer cette organisation a pour ambition de conforter l'avance de la France dans la médecine personnalisée, rappelle l'Inca en préambule.

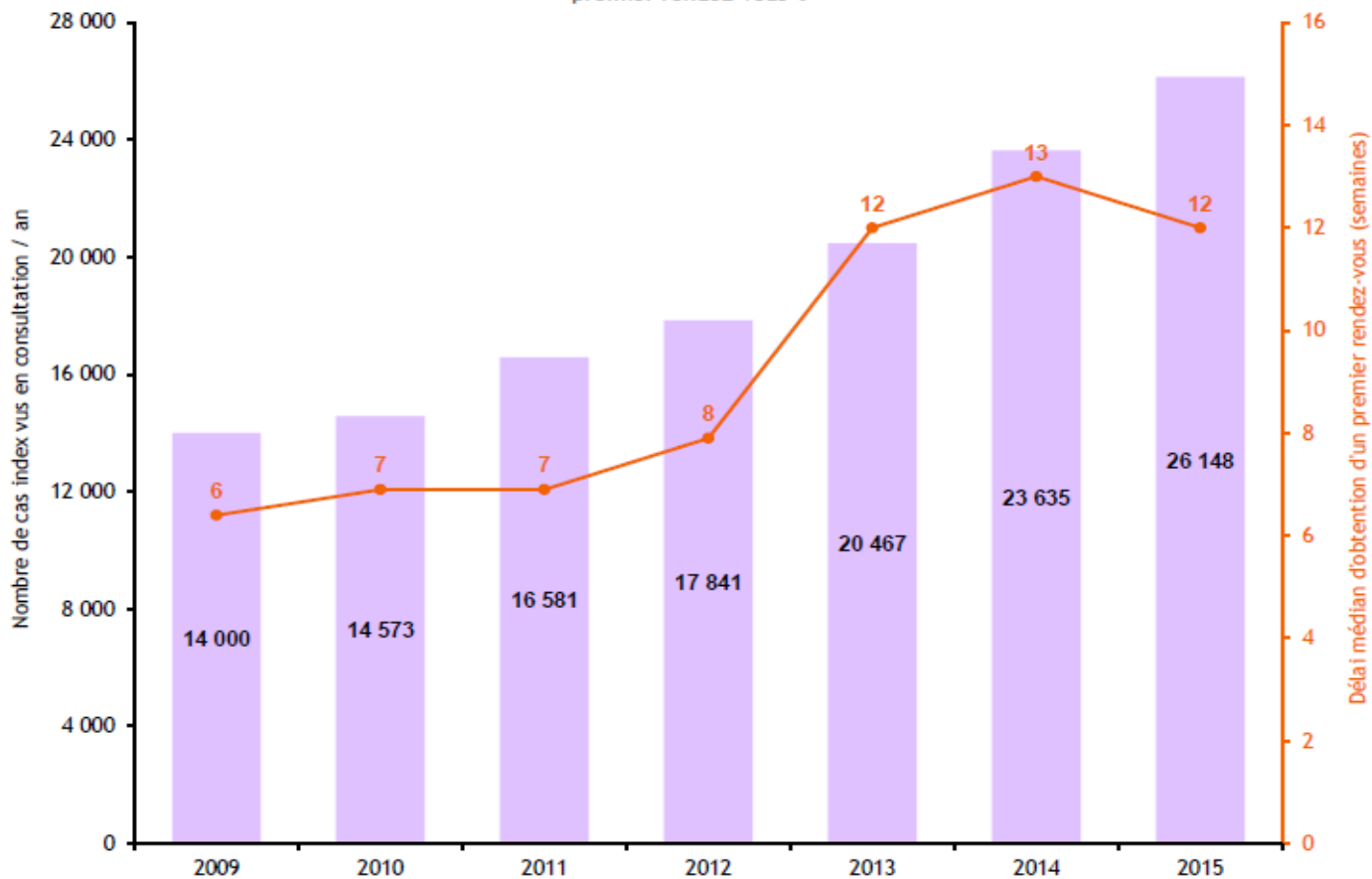
Liens et documents associés

[La synthèse 2015 de l'activité d'oncogénétique \[PDF\]](#)

5. DÉLAIS D'OBTENTION D'UN RENDEZ-VOUS

[FIGURE 5] ► 2009-2015 • Consultations d'oncogénétique • Délais

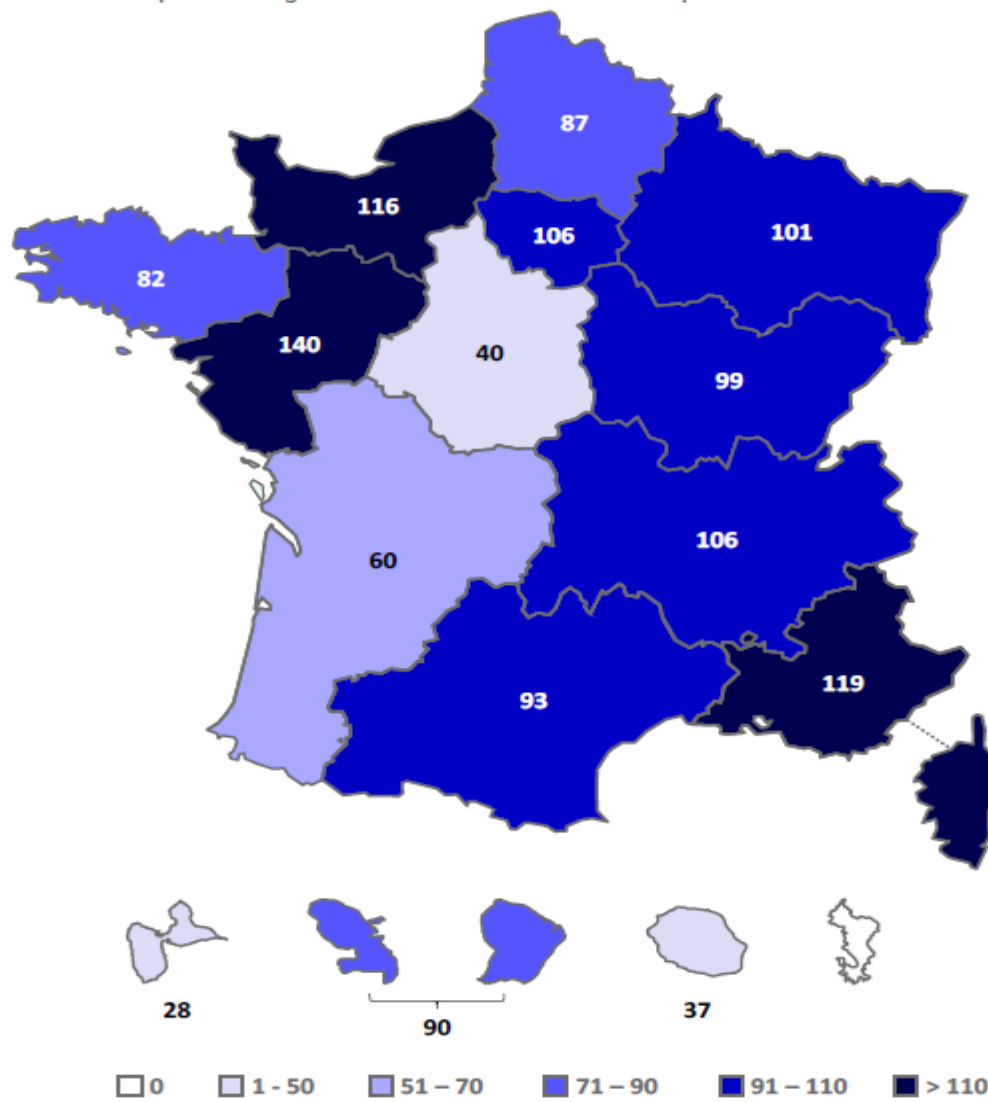
► Nombre de cas index vus en consultation (toutes indications confondues) et délais médians d'obtention d'un premier rendez-vous ◄



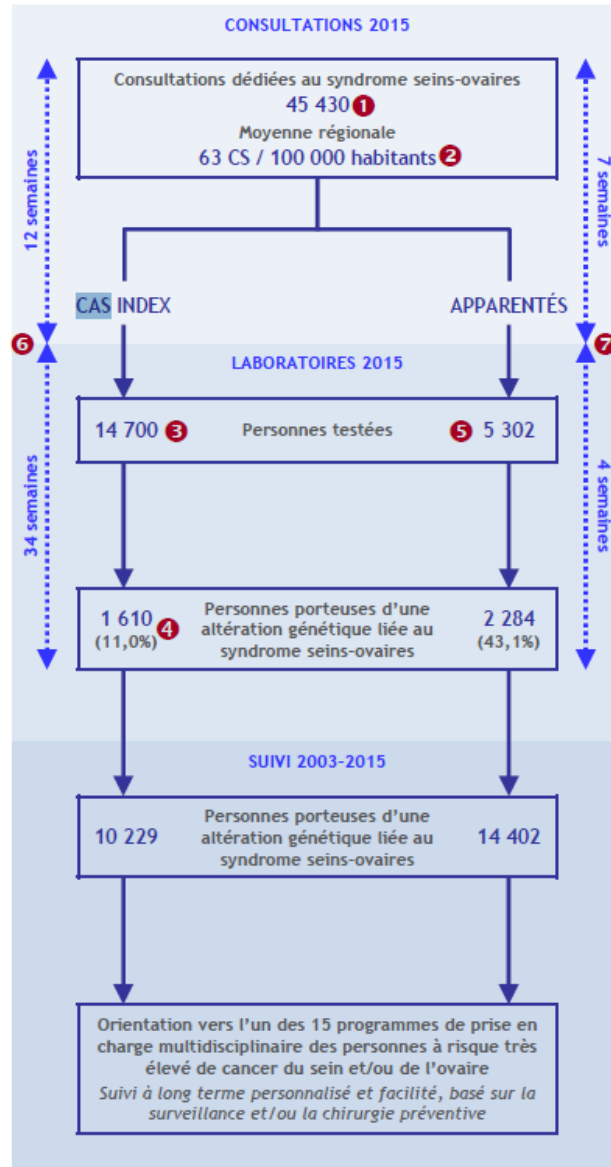
- ✓ + 18 % en 2014
- ✓ + 11 % en 2015

[FIGURE 3] ► 2015 • Consultations d'oncogénétique • Régions

► Répartition régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants ◄



✓ 87 consultations en moyenne pour 100 000 habitants

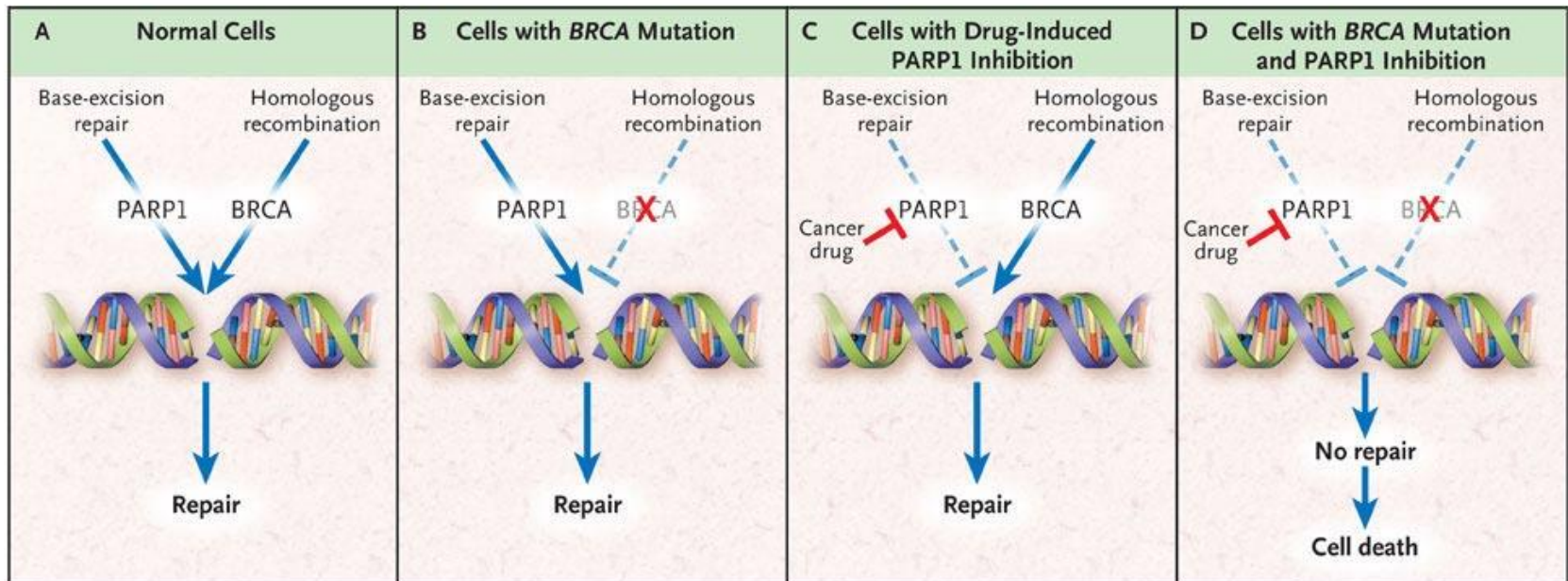


Soit 24 631 personnes

(les numéros 1-7 désignent des indicateurs qui font l'objet d'une description en accompagnement de la figure 9)

Les enjeux thérapeutiques à visée théranostique

Inhibiteurs de PARP : une AMM

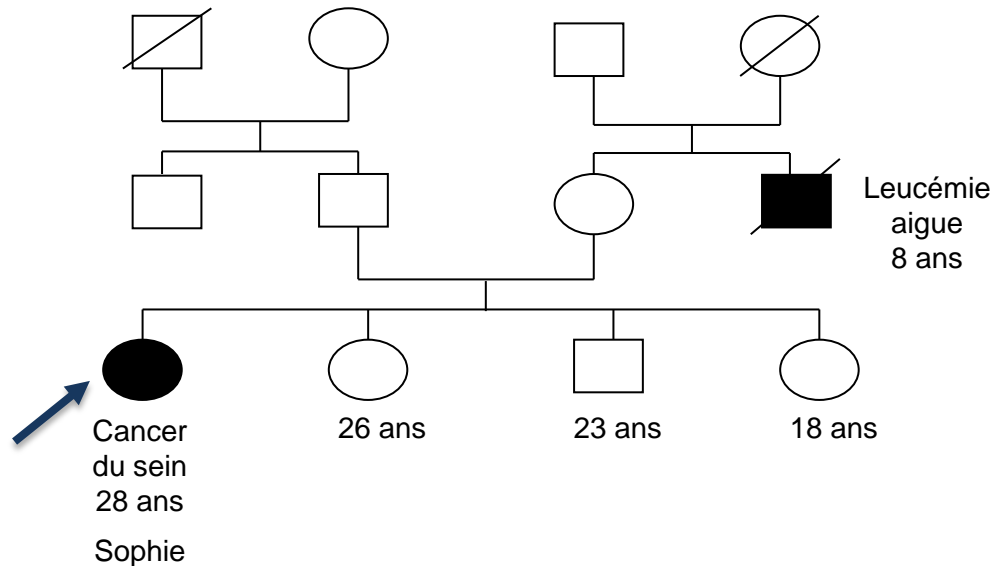


- Olaparib ou Lynparsa®
 - En consolidation dans le cancer de l'ovaire de haut grade en rechute
 - Avec mutation constitutionnelle ou somatique de BRCA
 - Après obtention d'une rémission suite chimiothérapie à base de sels de platine

Inhibiteurs de PARP : étude phase III multicentrique, randomisée

- **Sein** avec mutation BRCA constitutionnelle
 - ✓ OLYMPIA : essai randomisé Olaparib vs placebo en adjuvant cancer triple négatif haut risque de rechute
 - ✓ BRAVO : essai randomisé Niraparib métastatique ou localement avancé vs ttt de choix de l'oncologue
 - ✓ BROCADE : 1ère ligne métastatique ou récurrence locale association Veliparib + chimiothérapie vs chimio seule
 - ✓ TESARO : Niraparib vs placebo en nième ligne métastatique
- **Prostate** PROfound : Olaparib en comparaison à l'enzalutamide ou l'acétate d'abiratérone chez les hommes atteints d'un cancer de prostate métastatique résistant à la castration en échec d'un traitement par un agent hormonal de nouvelle génération et porteurs d'une mutation des gènes impliqués dans la voie de réparation par recombinaison homologue (HRR)
- **Pancréas** POLO : Olaparib en traitement d'entretien vs placebo chez des patients présentant un cancer du pancréas métastatique avec mutation gBRCA n'ayant pas progressé sous chimiothérapie de première ligne à base de platine

Cas clinique n°1 : Sophie, 28 ans, cancer du sein CCI grade II RE- RP+

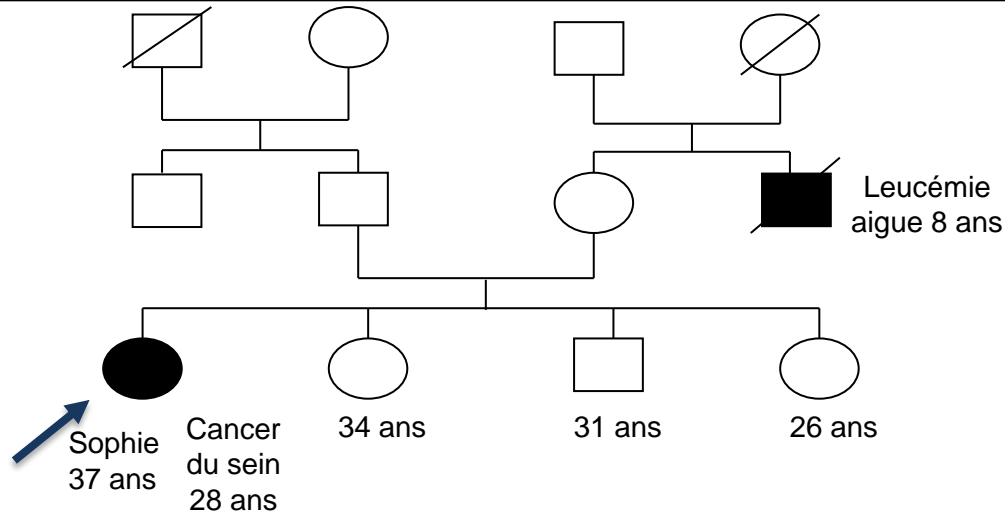


Prise en charge par CT, mastectomie et RT

Consultation d'oncogénétique en 2007 : indication criblage BRCA1 et 2

Absence de mutation identifiée par technique DHPLC mais n'est pas venue à la consultation de résultats

Cas clinique n°1
En 2017 demande d'avis en RCP oncogénétique
car Sophie demandeuse d'une mastectomie prophylactique controlatérale



Demande d'avis car

- ✓ Suivi par IRM complexe : prises de contraste récurrentes entraînant des biopsies et suivi rapproché à 4 ou 6 mois
- ✓ Patientte demandeuse mastectomie prophylactique controlatérale

RCP Oncogénétique

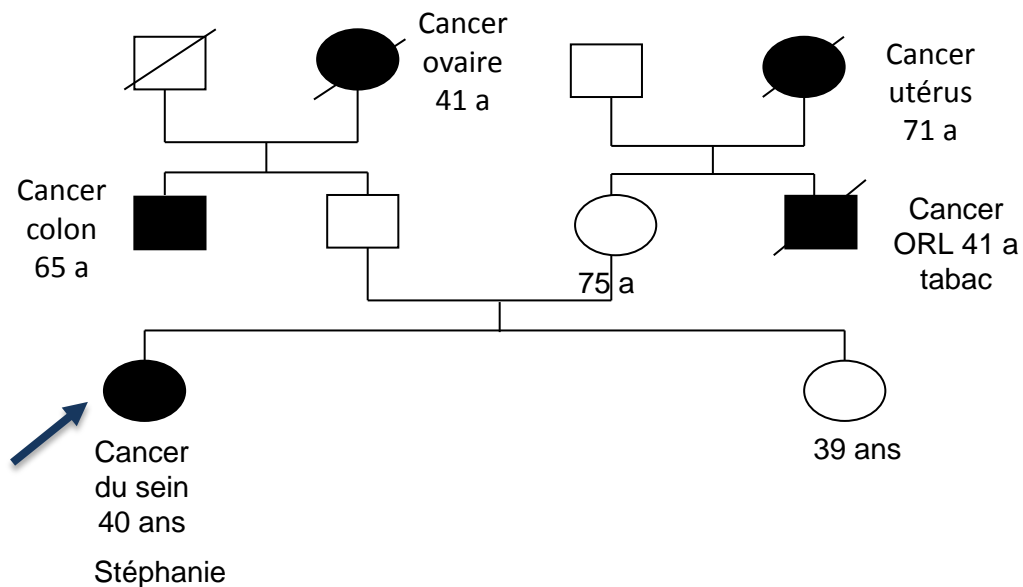
- ✓ Demande acceptable sous couvert délai de réflexion et accompagnement psychologique
- ✓ Reprise criblage BRCA1 et 2 et PALB2 par NGS (évolution technologique)
- ✓ Evoquer une autre prédisposition possible : proposition criblage TP 53 car cancer du sein très précoce associée à une LA de l'enfant chez oncle maternel

Prise en charge des femmes à haut risque sans mutation identifiée

- Prise en charge mammaire : calcul de risque à partir de logiciels informatiques (Boadicea, BRCAPRO, Ibis...)

	Seuil proposé	Référence
IRM + mammo +/- écho /an dès 30 ans	Indication si risque cumulé (RC) \geq 20%	<i>Eisinger et al, Bull Cancer 2004</i> RPC Saint Paul de Vence 2011 (<i>Cohen et al, Oncologie 2011; 13:618-44</i>) American Cancer society 2010 (seuil 20-25%)
Mastectomie prophylactique	Recevable si risque cumulé \geq 30%	<i>RPC Saint Paul de Vence 2011</i>
	Pas de mastectomie si risque cumulé $<$ 20%	<i>Eisinger 2004</i>

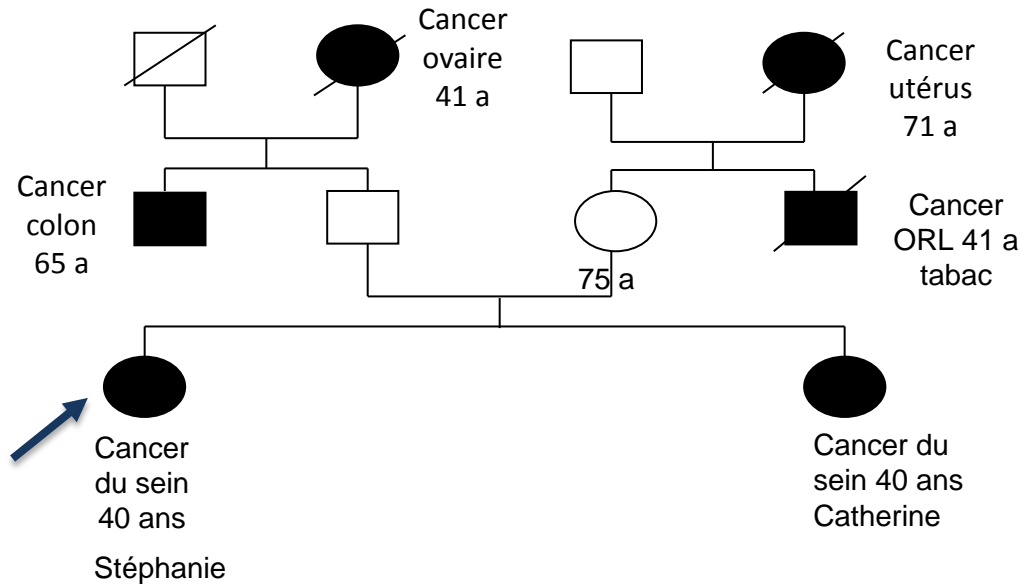
Cas clinique n°2 : Stéphanie, 40 ans, cancer du sein CCI grade III triple négatif



Consultation d'oncogénétique en mars 2016 : indication criblage HBOC (BRCA1, 2 et PALB2)

Cas clinique n°2 :

Septembre 2016 : Catherine sa sœur, 40 ans, enceinte 4^{ème} mois autopalpation nodule
QSI sein 4,5/5 cm → cancer du sein CCI grade III triple négatif T2NoMo



8/12/2016 : rendu du criblage chez Stéphanie accompagnée de Catherine
Mutation délétère exon 24 gène BRCA1 c.5503C>T- p.Arg1835*

Catherine en cours de chimiothérapie néo-adjuvante souhaite connaître son statut génétique en urgence → on laisse un délai de réflexion

Cas clinique n°2

15/12/2016 Catherine consulte pour test génétique ciblé suivi d'un entretien psychologique, elle est très demandeuse d'un test en urgence et d'une mastectomie du sein atteint

Fin de chimio prévue le 11/01/2017 - Réponse complète

19/01/2017 rendu du test : Catherine est porteuse de la mutation BRCA1

19/01/17 (A la suite) Comité patient / Chirurgien / Oncologue :

- incitation à un traitement conservateur dans le contexte de grossesse et à une réflexion « à froid » à une mastectomie à distance

6/02/2017 RCP oncogénétique :

- Concernant le sein atteint validation demande mastectomie
- Concernant l'autre sein : suivi INCa, validation mastectomie prophylactique à distance, suivi psy
- Concernant l'annexectomie prophylactique à distance de la prise en charge immédiate

Accouchement le 10/02/2017 : petit Liam 34 SA en bonne santé

17/02/2017 : tumorectomie/GS (anapath : réponse complète) -
RCP Post-chir : Radiothérapie

Surveillance mammaire

Palpation mammaire 2x/an, dès 20 ans
Mammo, Echo, **IRM** mammaires 1x/an,
dès 30 ans

Efficacité du dépistage par IRM

Sensibilité augmentée / mammographie
(Warner et al, JAMA 2004)

Diminue de 70% incidence de K avancé
(Warner et al, JCO 2011)

Diminue le risque de K de l'intervalle
de 50 à 10% (Plevritis et al, JAMA 2006)

Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*

Les personnes porteuses d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* présentent un risque élevé de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire au cours de leur vie.

I - PRISE EN CHARGE DU RISQUE MAMMAIRE

La surveillance mammaire

À partir de quand ?

Le suivi clinique mammaire est **biennuel** et doit débuter dès l'âge de 20 ans. Le suivi radiologique mammaire débute dès l'âge de 30 ans. Les cas justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont à discuter au cas par cas.

Comment ?

Le suivi radiologique consiste en la réalisation, sur une période n'excédant pas 2 mois, d'une mammographie, d'une échographie en cas de seins denses, et d'un examen par IRM. Idéalement, l'examen IRM doit être réalisé en premier, ce qui permet d'orienter le bilan standard en cas d'anomalie détectée.

Cette surveillance radiologique doit être réalisée à un rythme annuel.

Sur quelle durée ?

Dans l'état des connaissances actuelles, il n'y a pas de limitation dans le temps de ce suivi clinique. Il en est de même pour le dépistage par imagerie à l'exception des femmes ayant eu une mastectomie bilatérale, prophylactique ou non.

Par qui ?

- Il est important que la prise en charge soit organisée, coordonnée et conduite par un médecin référent travaillant dans une équipe multidisciplinaire prenant en charge les formes héréditaires de cancer.
- Concernant l'imagerie, il est important, dans la mesure du possible, que l'ensemble des examens (IRM, mammographie et échographie) soit réalisé dans une même structure et ce, année après année, afin de réaliser une synthèse de l'ensemble des examens et une comparaison optimale entre les vagues d'examens.

Ce qu'il faut savoir :

- La mammographie reste indispensable dans le suivi radiologique même en cas de forte densité mammaire. En effet, il existe un risque de faux négatif en IRM pour les lésions in situ dont certaines seront détectées par des calcifications à la mammographie. Tous les appareils de mammographie étant soumis à un contrôle qualité, l'irradiation est limitée à long terme.
- Lors du premier examen, l'IRM génère de 15 à 20 % de recommandations de suivi rapproché à 4-6 mois ou d'examens invasifs (ponctions ou biopsies). Ensuite, ce taux diminue de moitié pour rester stable. Il est important d'informer les femmes de ces données.

L'alternative à la surveillance mammaire est la mastectomie prophylactique. Son bénéfice est maximal si elle est réalisée avant 40 ans. L'indication de la mastectomie prophylactique est validée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécifique.

La patiente doit être accompagnée de façon pluridisciplinaire dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale. Elle doit bénéficier d'un temps de réflexion.

II - PRISE EN CHARGE DU RISQUE OVARIEN

- Une échographie pelvienne est réalisée annuellement à partir de l'âge de 35 ans.
- Compte tenu de l'incertitude de l'efficacité en termes de morbidité et mortalité de l'échographie pour le cancer de l'ovaire, une annexectomie prophylactique est recommandée à partir de 40 ans après validation pluridisciplinaire. L'âge de l'intervention peut être modulé en fonction du gène altéré, de l'histoire familiale et de la demande de la patiente. L'analyse histologique des trompes et des ovaires doit être complète afin de faire le diagnostic d'un cancer occulte, présent dans 5 % des cas.
- Un traitement hormonal de la ménopause peut être proposé à doses minimales et jusqu'à l'âge de 50 ans chez des femmes présentant une altération importante de la qualité de vie après chirurgie et n'ayant pas été atteintes de cancer du sein.

Comité d'oncogénétique de l'INCa : Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, Pr Thierry Frébourg, Dr Catherine Bonaïti, Pr Dominique Bonneau, Pr Marc Delpech, Pr Jean-Pierre Lefranc, Dr Catherine Noguès, Pr Yann Parc, Pr Jean-Christophe Saurin, Dr Anne Tardivon, Pr François Thépot

www.e-cancer.fr

Les enjeux thérapeutiques

Prise en charge du cancer du sein génétiquement favorisé

- Revue de la littérature : en cas de ttt conservateur bénéfique de la chimiothérapie et de la radiothérapie dans la prévention de la rechute locale (*Ho et al, 2012, Lee et al, 2011, Metcalfe et al, 2011, Haffy et al, 2006*)
- Pas de CI à un ttt conservateur + chimiothérapie + radiothérapie
- Metclafe et al, 2011 : confirme ces données sur une cohorte de 396 patientes mutées et risque de rechute homolatérale 5,8% à 5 ans et 12,9% à 10 ans
- Série IB (*Thèse M Artiguenave, octobre 2015*)
 - 103 patientes mutées de 1993 à 2013 : risque de rechute homolatérale 8,4% à 5 ans et 10,4% à 10 ans.
 - Délai d'apparition des rechutes : 5 ans. Nouveau cancer et non récidence ??
- Facteur prédictif de rechute locale : jeune âge au diagnostic (*Ribnikar et al, 2015, Kirikova et al, 2010, Menes et al, 2015*).

Risque accru de CS controlatéral (1)

□ *Haffty et al, The Lancet, 2002*

	Effectifs	C même sein (12 ans)	C controlatéral (12 ans)
Tumeurs sporadiques	105	21 %	9 %
Tumeurs héréditaires	22	49 % (p = 0.001)	42 % (p = 0,001)

□ *Metcalfe et al, JCO, 2004; Pierce et al, JCO, 2006; Graeser et al, JCO, 2009*

Risque CS controlatéral :

- 20-40% à 10 ans
- 63% pour les patientes < 40 ans
- 44% pour celles de 40 à 50 ans
- 20% pour celles > 50 ans
- Facteurs prédictifs : âge de survenue précoce du 1^{er} CS (<50ans), annexectomie non réalisée, +/- Tamoxifène non pris, +/- mutation BRCA1

Risque accru de CS controlatéral (2)

☐ *Metcalfe et al, BJC, 2011*

Risque CS controlatéral :

- 36 % pour BRCA1 mutées vs 28.5 % BRCA2 mutées
- Facteurs prédictifs : âge de survenue précoce (<50ans), atcd familiaux de CS à début précoce // Facteur protecteur : annexectomie bilatérale

☐ *Série IB 1993 à 2013*

Risque CS controlatéral :

- 32,8 % à 10 ans

Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*

Les personnes porteuses d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* présentent un risque élevé de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire au cours de leur vie.

I - PRISE EN CHARGE DU RISQUE MAMMAIRE

La surveillance mammaire

À partir de quand ?

Le **suivi clinique** mammaire est **biannuel** et doit débiter dès l'âge de **20 ans**. Le **suivi radiologique** mammaire débute dès l'âge de **30 ans**. Les cas justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont à discuter au cas par cas.

Comment ?

Le suivi radiologique consiste en la réalisation, sur une **période n'excédant pas 2 mois**, d'une **mammographie**, d'une **échographie** en cas de seins denses, et d'un examen par **IRM**. Idéalement, l'examen **IRM** doit être réalisé en premier, ce qui permet d'orienter le bilan standard en cas d'anomalie détectée. Cette surveillance radiologique doit être réalisée à un **rythme annuel**.

Sur quelle durée ?

Dans l'état des connaissances actuelles, il n'y a pas de limitation dans le temps de ce suivi clinique. Il en est de même pour le dépistage par imagerie à l'exception des femmes ayant eu une mastectomie bilatérale, prophylactique ou non.

Par qui ?

- Il est important que la prise en charge soit **organisée, coordonnée et conduite par un médecin référent travaillant dans une équipe multidisciplinaire prenant en charge les formes héréditaires de cancer**.
- Concernant l'imagerie, il est important, dans la mesure du possible, que l'ensemble des examens (IRM, mammographie et échographie) soit réalisé dans une même structure et ce, année après année, afin de réaliser une synthèse de l'ensemble des examens et une comparaison optimale entre les vagues d'examen.

Ce qu'il faut savoir :

- La **mammographie** reste **indispensable** dans le suivi radiologique même en cas de forte densité mammaire. En effet, il existe un risque de faux négatif en IRM pour les lésions in situ dont certaines seront détectées par des calcifications à la mammographie. Tous les appareils de mammographie étant soumis à un contrôle qualité, l'irradiation est limitée à long terme.
- Lors du premier examen, l'IRM génère de 15 à 20 % de recommandations de suivi rapproché à 4-6 mois ou d'examen invasifs (ponctions ou biopsies). Ensuite, ce taux diminue de moitié pour rester stable. Il est important d'informer les femmes de ces données.

L'**alternative à la surveillance mammaire** est la **mastectomie prophylactique**. Son bénéfice est maximal si elle est réalisée avant 40 ans. L'indication de la mastectomie prophylactique est validée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécifique.

La patiente doit être accompagnée de façon **pluridisciplinaire** dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale. Elle doit bénéficier d'un **temps de réflexion**.

II - PRISE EN CHARGE DU RISQUE OVARIEN

- Une **échographie pelvienne** est réalisée annuellement à **partir de l'âge de 35 ans**.
- Compte tenu de l'incertitude de l'efficacité en termes de morbidité et mortalité de l'échographie pour le cancer de l'ovaire, une **annexectomie prophylactique est recommandée à partir de 40 ans** après validation pluridisciplinaire. L'âge de l'intervention peut être modulé en fonction du gène altéré, de l'histoire familiale et de la demande de la patiente. L'analyse histologique des trompes et des ovaires doit être complète afin de faire le diagnostic d'un cancer occulte, présent dans 5 % des cas.
- Un traitement hormonal de la ménopause peut être proposé à doses minimales et jusqu'à l'âge de 50 ans chez des femmes présentant une altération importante de la qualité de vie après chirurgie et n'ayant pas été atteintes de cancer du sein.

MP : Alternative à la surveillance !!



Place de la mastectomie prophylactique (MP)

- Diminue CS > 90% (*Rebbeck et al, JCO 2004; Domchek et al, JAMA 2010*),
- Ablation du prolongement axillaire +++

- **Alternative** à la surveillance
- Après concertation pluridisciplinaire
- Et accompagnement psychologique de la femme, du couple +++
- Et délai de réflexion (plusieurs consultations nécessaires avec le chirurgien)
- Accompagnement du soignant
- Décision éclairée

- Mais impact sur survie : données contradictoires (*Michels, BMJ, 2014*) réduction dans 2^{ème} décennie mais pas 1^{ère} (*Metcalfe et al, BMJ 2014*)

Place de la mastectomie prophylactique (MP)

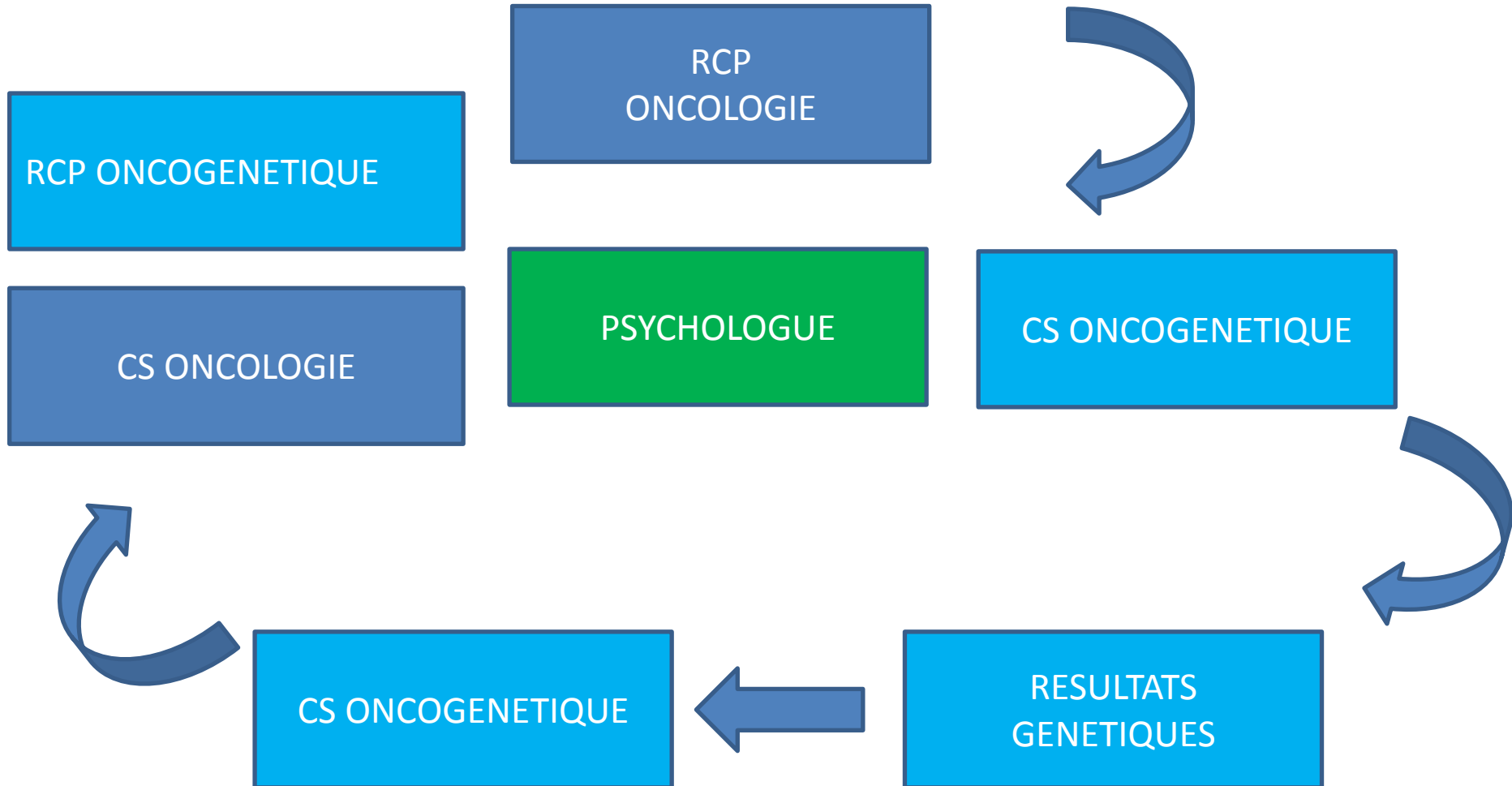
- Acceptabilité difficile (impact féminité, image de soi, sexualité)
- 36 à 50% des femmes choisissent la MP aux USA
- vs 10% en Europe, 23% série IB

- **Mais taux de satisfaction à long terme > 80%** (Frost et al, 2011)
- Réduction anxiété aux dates butoirs des examens de surveillance
- Améliore la qualité de vie
- « Ne pas revivre l'épreuve du cancer et des traitements »
- Vécu émotionnel influencé par l'histoire familiale

- Actuellement, infléchissement des demandes :
 - Conservation de la PAM et reconstruction immédiate

- Reste un choix individuel et personnel (*Michels, BMJ, 2014*)

Multidisciplinarité Oncogénétique



Merci de votre attention...

Consultation d'oncogénétique en Aquitaine

- **Institut Bergonié : 0556330439/3293**
Dr Michel Longy
Dr Emmanuelle Barouk-Simonet
Dr Virginie Bubien
- **Consultation avancée au CH de la Côte Basque à Bayonne : 0556330439/3293**
Dr Emmanuelle Barouk-Simonet
- **CHU de Bordeaux : 0556795952**
Dr Julie Tinat

Conseil en génétique

- **Institut Bergonié : 0556330439/329**
Eglantine Jolly

A l'équipe de génétique constitutionnelle

➤ Les assistantes médicales : Florence Guth, Elisabeth Garbay

➤ Côté labo :

Pharmacien Biologiste : Pr Nicolas Sévenet

Les ingénieurs : Françoise Bonnet, Natalie Jones

Bio-informatique : Jennifer Chibon

Les techniciens de Laboratoire : Bernadette Castaldello, Jérémy Doche, Gaëlle Geneste, Delfine Lafon

A l'équipe assurant la surveillance des personnes prédisposées

Dr Anne Floquet, Dr Claire Sénéchal-Davin, Fadela Latrech

A l'équipe des psychologues Marion Barrault, Virginie Bousard