



Recommandations INCa 2017 :

Dépistage et stratégies de réduction de risque
pour les femmes porteuses de mutation BRCA1/2

Epidémiologie

LIENS D'INTERETS

Je soussigné(e), Dr.....*Valérie BONADONA*.....

Adresse professionnelle :*Centre Léon Bérand*.....
.....*28 rue Laënnec 69 373 LYON Cedex 08*.....

1 - Déclare ne pas être en situation d'intérêt particulier.



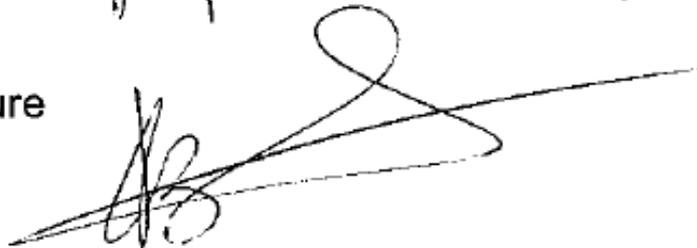
**2 - Déclare mes intérêts éventuels et leur nature,
susceptibles d'influencer le contenu de mes interventions
dans le cadre des 39^{es} Journées de la SFSPM à Lille**



Je m'engage en outre, si dans les deux ans à venir, je devais acquérir ou détenir des intérêts autres que ceux mentionnés ci-dessus, à les déclarer.

Fait à :*Lyon*....., le*14/06/17*.....

Signature



/Synthèse

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2

/Détection précoce du cancer du sein
et des annexes et stratégies de réduction
du risque



GROUPE DE TRAVAIL

Epidémiologie

Catherine NOGUES, oncogénéticien et médecin de santé publique, Hôpital René Huguenin, Institut Curie, Saint-Cloud puis Institut Paoli-Calmettes, Marseille (coordonnateur scientifique)
 Pascaline BERTHET, oncogénéticien, Centre François Baclesse, Caen
 Valérie BONADONA, oncogénéticien et épidémiologiste, Centre Léon Bérard, Lyon
 Pascal PUJOL, oncogénéticien, endocrinologue, CHU de Montpellier

Imagerie

Isabelle DOUTRIAUX-DUMOULIN, radiologue, Institut de Cancérologie de l'Ouest –Centre René Gauducheau, Saint-Herblain (coordonnateur scientifique)
 Valérie BONADONA, oncogénéticien, Centre Léon Bérard, Lyon
 Jocelyne CHOPIER, radiologue, Hôpital Tenon, Paris
 Catherine COLIN, radiologue, Hospices Civils de Lyon CHU Lyon Sud, Pierre-Bénite.
 Aude MICHEL, psychologue, professeur des universités, Université Montpellier 3, Montpellier
 Nicolas PERROT, radiologue, Cabinet privé, Paris

Chirurgie

Sylvia GIARD-LEFEVRE, chirurgien-sénologue, Centre Oscar Lambret, Lille (coordonnateur scientifique)
 Pascaline BERTHET, oncogénéticien, Centre François Baclesse, Caen
 Frédéric BODIN, chirurgien plasticien, CHU, Strasbourg
 Anne BREDART psychologue, Institut Curie, Paris
 Krishna CLOUGH, chirurgien-sénologue et plasticien, Institut du sein, Paris
 Aude MICHEL, psychologue, professeur des universités, Université Montpellier 3, Montpellier
 Mojgan DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN, anatomopathologiste, CHU de Lyon
 Philippe MORICE, chirurgien gynécologue, IGR, Villejuif
 Richard VILLET, chirurgien-sénologue, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, Paris

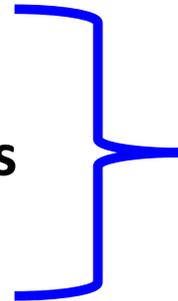
Approches hormonales

Catherine NOGUES, oncogénéticien, Institut Paoli Calmettes, Marseille (coordonnateur scientifique)
 Anne BREDART, psychologue, Institut Curie, Paris
 Nathalie CHABBERT-BUFFET, endocrinologue, médecin de la reproduction, Hôpital Tenon, Paris
 Pascal PUJOL, oncogénéticien-endocrinologue, CHU, Montpellier
 Christine ROUSSET-JABLONSKI, gynécologue médicale, Centre Léon Bérard, Lyon

EPIDEMIOLOGIE DES PREDISPOSITIONS LIEES AUX MUTATIONS BRCA1/2 :

LES CHIFFRES CLES A CONNAITRE !

- ✓ Risques de cancers
- ✓ Caractéristiques tumorales
- ✓ Pronostic

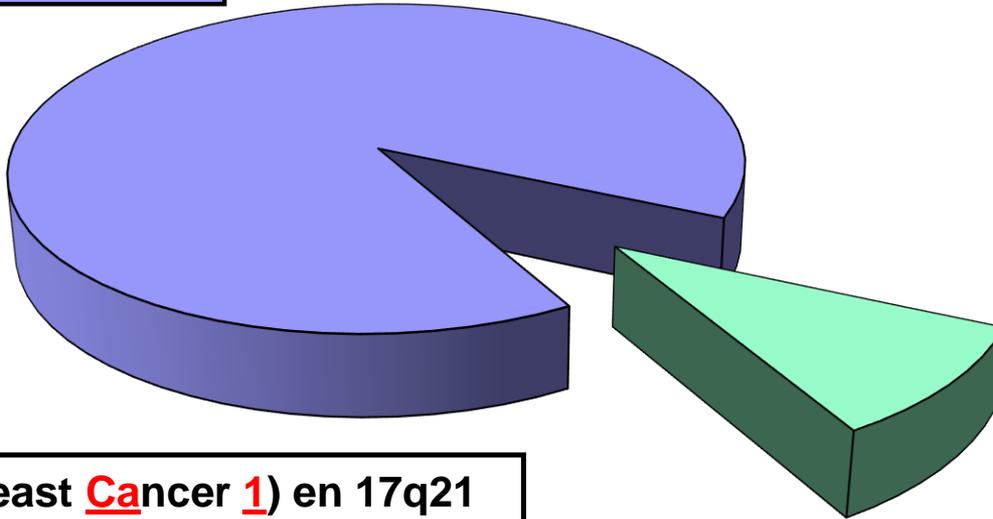


Cancer du sein
Cancer des annexes

Cancer du sein : 54 000 nouveaux cas annuels

(Projections 2015 – www.invs.sante.fr)

Cas sporadiques
90%



Cas sous
déterminisme
héréditaire
10%

BRCA1 (**BR**east **C**ancer **1**) en 17q21
(Miki et al. Science, 1994)

BRCA2 (**BR**east **C**ancer **2**) en 13q12
(Wooster et al. Nature, 1995)

2 femmes sur 1000
porteuses d'une
mutation BRCA1/2

Mutation constitutionnelle (monoallélique)
d'un gène de prédisposition :

BRCA1/2 ++

PALB2

P53 – PTEN – CDH1 – STK11 (sd spécifiques rares)

Gènes à pénétrance modérée (ATM, CHEK2...)

Autres gènes.....

FEMMES INDEMNES : RISQUES DE CANCER DU SEIN (1)

Risques cumulés de cancer du sein à 45 ans et à 70 ans pour une femme âgée de 20 ans ou moins

	BRCA1	BRCA2
Risque cumulé à 45 ans	25 à 40 % [INCA2009]	7 à 20 % [INCA2009]
Risque cumulé à 70 ans	51 à 75 % [INCA2009]	33 à 54 % [INCA2009]
	65 % ; IC95 % [44-78] [ANTONIOU2003]	45 % ; IC95 % [31-56] [ANTONIOU2003]
	54 % ; IC95 % [46-63] [CHEN2007]	45 % ; IC95 % [38-53] [CHEN2007]
	60 % ; IC95 % IC [44-75] [MAVADDAT2013]	55 % ; IC95 % [41-70] [MAVADDAT2013]

FEMMES INDEMNES : RISQUES DE CANCER DU SEIN (2)



Le risque cumulé de développer un cancer **doit tenir compte de l'âge courant** (calcul intégrant le fait d'être indemne à un âge donné)

Risques cumulés de cancer du sein à 70 ans en fonction de l'âge

Age	BRCA1	BRCA2
<u>20 ans</u>	54 % ; IC95 % [46-63]	45 % ; IC95 % [38-53]
30 ans	54 % ; IC95 % [45-63]	45 % ; IC95 % [38-53]
40 ans	49 % ; IC95 % [41-58]	42 % ; IC95 % [34-49]
50 ans	37 % ; IC95 % [30-44]	32 % ; IC95 % [26-38]
<u>60 ans</u>	19 % ; IC95 % 15-24	17 % ; IC95 % [14-20]

Risques cumulés de cancer du sein par décennie en fonction de l'âge

Table 2. Predicted Mean Cancer Risk to Currently Unaffected *BRCA1/2* Mutation Carriers

Risk (%) of Developing Cancer by Age

Current Age	30 Years		40 Years		50 Years		60 Years		70 Years	
	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI
Breast cancer: <i>BRCA1</i>										
20 years	1.8	1.4 to 2.2	12	9.5 to 14	29	24 to 35	44	37 to 52	54	46 to 63
30 years	—	—	10	8.2 to 13	28	23 to 34	44	36 to 52	54	45 to 63
40 years	—	—	—	—	20	16 to 25	38	31 to 45	49	41 to 58
50 years	—	—	—	—	—	—	22	18 to 27	37	30 to 44
60 years	—	—	—	—	—	—	—	—	19	15 to 24
Breast cancer: <i>BRCA2</i>										
20 years	1	0.78 to 1.4	7.5	5.8 to 9.8	21	17 to 26	35	28 to 42	45	38 to 53
30 years	—	—	6.6	5.1 to 8.6	20	16 to 26	35	28 to 42	45	38 to 53
40 years	—	—	—	—	15	12 to 19	30	24 to 36	42	34 to 49
50 years	—	—	—	—	—	—	18	15 to 22	32	26 to 38
60 years	—	—	—	—	—	—	—	—	17	14 to 20
Ovarian cancer: <i>BRCA1</i>										
20 years	1	0.68 to 1.8	3.2	2.3 to 5.1	9.5	7.3 to 13	23	18 to 28	39	34 to 44
30 years	—	—	2.2	1.6 to 3.4	8.7	6.7 to 12	22	18 to 27	39	34 to 43
40 years	—	—	—	—	6.7	5.2 to 8.9	20	17 to 24	38	33 to 41
50 years	—	—	—	—	—	—	15	12 to 17	34	29 to 36
60 years	—	—	—	—	—	—	—	—	22	20 to 23
Ovarian cancer: <i>BRCA2</i>										
20 years	0.19	0.09 to 0.47	0.7	0.37 to 1.5	2.6	1.5 to 4.5	7.5	5.1 to 11	16	12 to 20
30 years	—	—	0.52	0.28 to 1	2.4	1.5 to 4.2	7.4	5.1 to 11	16	12 to 20
40 years	—	—	—	—	1.9	1.2 to 3.2	7	4.8 to 10	16	12 to 20
50 years	—	—	—	—	—	—	5.2	3.7 to 7.2	14	11 to 17
60 years	—	—	—	—	—	—	—	—	9.8	7.8 to 11

NOTE. The CI is provided for the mean risk, not the risk itself.

FEMMES INDEMNES : RISQUES DE CANCER DU SEIN (3)

Risque annuel de cancer du sein en fonction de l'âge

AGE	BRCA1	BRCA2
20-24 ans	0,02 %	0,02 %
25-29 ans	0,11 %	0,12 %
30-34 ans	0,74 %	0,36 %
35-39 ans	1,59 %	0,78 %
40-44 ans	2,92 %	0,91 %
45-49 ans	4,28 %	1,34 %
50 -54 ans	2,65 %	1,76 %
55-59 ans	3,01 %	2,00 %
60-64 ans	2,70 %	2,17 %
65-69 ans	2,96 %	2,38 %

FEMMES INDEMNES : AGE AU DIAGNOSTIC DU CANCER DU SEIN

Age médian au diagnostic en fonction du gène muté

	BRCA1	BRCA2
Age médian au diagnostic	40 ans (IQR : 12,3) [MAVADDAT2012]	43 ans (IQR : 13,0) [MAVADDAT2012]
	42,0 ans (IQR : 16,4) [MAVADDAT2013]	45,0 ans (IQR : 7,3) [MAVADDAT2013]
	40 ans [21-55] [RAMON2011]	39 ans [29-71] [RAMON2011]
	40,9±11,4 ans [ANDRIEU2006]	43,1 ans ± 10,5 [ANDRIEU2006]

FEMMES ATTEINTES : RISQUES DE CANCER DU SEIN CONTROLATERAL (1)

Risques annuels, et risques cumulés de cancer du sein controlatéral entre 5 et 25 ans après le 1^{er} cancer du sein, et à l'âge de 70 ans

	BRCA1	BRCA2
Risque annuel	4 à 6 % (INCA2009)	2 à 4 % (INCA2009)
Risque cumulé à 10 ans	20 – 40 % [BORDELEAU2010]	
	20,4 % [17,1-23,7] [RHIEM2012]	13,2 % [9,2-17,2] [RHIEM2012]
	18,5 % [14,2-22,8] [GRAESER2009]	13,2 % [7,9-18,5] [GRAESER2009B]
	21,1 % [15,4-27,4] [VANDENBROEK2016A]	10,8 % [4,7-19,6] [VANDENBROEK2016A]
Risque cumulé à 25 ans	44,1 % [37,6-50,6] [RHIEM2012]	33,5 % [22,4-44,7] [RHIEM2012]
	48,1 % [38,3-57,9] [GRAESER2009]	47,1 % [28,9-65,3] [GRAESER2009]
Risque cumulé à l'âge de 70 ans	83 % [69-94] [MAVADDAT2013]	62 % [44-79,5] [MAVADDAT2013]

FEMMES ATTEINTES : RISQUES DE CANCER DU SEIN CONTROLATERAL (2)

Risques cumulés de cancer du sein controlatéral en fonction de l'âge au diagnostic du 1^{er} cancer du sein

Age au diagnostic du 1 ^{er} cancer du sein	BRCA1	BRCA2
Risque cumulé à 15 ans		
< 40 ans	42,0 % [METCALFE2011A]	
< 50 ans	37,6 % [METCALFE2011A]	
> 50 ans	16,8 % [METCALFE2011A]	
Risque cumulé à 25 ans		
<u>< 40 ans</u>	55,1 % [45,4-64,9] [RHIEM2012]	38,4 % [18,5-58,2] [RHIEM2012]
	62,9 % [50,4-75,4] [GRAESER2009B]	63,0 % [32,8-93,2] [GRAESER2009B]
40-50 ans	43,7 % [24,9-62,5] [GRAESER2009B]	48,8 % [22,7-74,9] [GRAESER2009B]
<u>≥ 50 ans</u>	21,6 % [12,3-30,8] [RHIEM2012]	15,5 % [7,8-23,3] [RHIEM2012]
	19,6 % [5,3-33,9] [GRAESER2009B]	16,7 % [1,0-32,4] [GRAESER2009B]

FEMMES ATTEINTES : AGE DU CANCER DU SEIN CONTROLATERAL

Age médian au diagnostic en fonction du gène muté

	BRCA1	BRCA2
Age médian au diagnostic	46 ans [MAVADDAT2012]	51 ans [MAVADDAT2012]
	48,6 ans [MAVADDAT2013]	54,1 ans [MAVADDAT2013]

FEMMES ATTEINTES : RISQUES DE CANCER DU SEIN HOMOLATERAL (1)

Revue de Bordeleau (BRCT 2010) : **pas de différence significative du risque de 2^{ème} évènement homolatéral à 5 ans** (après traitement conservateur) entre les cas BRCA1/2 et les cas sporadiques , y compris après ajustement sur les facteurs pronostiques connus
(selon les études : 14 % vs 16 %, $p = 0,84$; 6 % vs 7 % , $p = 0,93$; 17 % vs 15%, $p = 0,16$)

Etude de cohorte prospective (suivi de 12 ans) : **augmentation significative du risque de 2^{ème} évènement homolatéral chez les femmes BRCA1/2 atteintes de cancer du sein par rapport aux cas sporadiques (49 % vs 21 % ; $p=0,007$)**
[HAFFTY2002].

Etude de Pierce : **augmentation du risque homolatéral après 7 ans si mutation BRCA1/2** (risque cumulé à 15 ans : 23,5% en cas de traitement conservateur)
[PIERCE2010].

FEMMES ATTEINTES : RISQUES DE CANCER DU SEIN HOMOLATERAL (2)

Méta-analyse de Valachis (2014) portant sur 10 études :

526 femmes BRCA1/2

2320 femmes non BRCA1/2 (témoins)

- **Globalement** : **pas de différence significative du risque de 2^{ème} évènement homolatéral** (après traitement conservateur : chirurgie/radiothérapie d'un 1^{er} cancer du sein) **entre les cas BRCA1/2 et les cas sporadiques** (RR = 1,45 ; IC 95% [0,98-2,14] ; p = 0,07)
- **Dans les 5 études (1634 patientes)** ayant **un suivi \geq 7 ans** : **différence significative du risque de 2^{ème} évènement homolatéral** entre les cas BRCA1/2 et les cas sporadiques (RR = 1,51 ; IC 95% [1,15-1,98] ; p = 0,003)
- **Pas de différence significative** entre les cas BRCA1 et les cas BRCA2 (RR = 0,76 ; IC 95% [0,49-1,16], p = 0,20)

👉 **Au-delà de 5 ans**, le risque de second évènement homolatéral après traitement conservateur d'un cancer du sein est **plus élevé** pour les cas mutés BRCA1/2 que pour les cas sporadiques

SYNTHESE

↳ Femmes indemnes de cancer du sein :

Risque de cancer du sein **plus élevé et à un âge plus précoce si mutation BRCA1**

RC à 70 ans de 51 à 75 % si mutation BRCA1

RC à 70 ans de 33 à 55 % si mutation BRCA2

versus 9 à 10 % pour la population générale

Age médian au diagnostic de 40 ans si BRCA1 muté et 43 ans si BRCA2 muté

versus 62 ans pour la population générale

↳ Femmes atteintes d'un 1er cancer du sein :

Risque de **cancer du sein controlatéral**

plus élevé si mutation BRCA1/2 : **RC à 10 ans entre 20 et 40 %**

multiplié par 4 en comparaison des cas sporadiques

plus élevé et plus précoce si mutation de BRCA1

plus élevé si 1^{er} cancer du sein précoce (< 40 ans)

plus élevé si 1^{er} cancer du sein < 50 ans et 2 apparentées 1^{er} degré atteintes

Risque de **cancer du sein homolatéral** après traitement conservateur

Similaire aux cas sporadiques pendant les 5 1^{ères} années de suivi

Plus élevé au-delà de 5 ans

CARACTÉRISTIQUES TUMORALES – CANCER DU SEIN

- **80% BRCA1 et 83% BRCA2) = Carcinomes canaux infiltrants** (carcinomes infiltrants de type non spécifique – selon classification OMS 2012)
 - Sont observés également des **CCIS chez BRCA1/2** (données limitées) : risque plus élevé que pop. générale (6% vs 1%) et à des âges plus jeunes
- **Comparaison des cas BRCA1 et BRCA2 :**
 - **Médullaire / médullaire atypique plus fréquent chez BRCA1 (9,4 % vs 2,2 % chez BRCA2, p<0,001)**
 - **Lobulaire plus fréquent chez les BRCA2 (8,4% vs 2,2% chez BRCA1, p<0,001)**
 - **Grade plus élevé chez les BRCA1 (77% grade 3 vs 50% chez BRCA2)**
 - **RH (RE, RP) négatifs plus fréquents chez les BRCA1 (76% vs 29% chez BRCA2, p<0,0001) et TN (triples négatives) (68% vs 16% chez BRCA2)**
- **Comparaison avec cas sporadiques :**
 - **Cas BRCA1 : de plus haut grade (95% grade 2/3, vs 77%, p<0,001), avec une activité mitotique plus élevée (p=0,013), plus souvent de phénotype TN**
 - **Cas BRCA2 : pas différents des cas sporadiques sauf pour le grade, plus élevé (89% de grade 2 et 3, vs 77% ; p<0,001)**

PRONOSTIC - CANCER DU SEIN (1)

Revue de Bordeleau (BRCT 2010) : **pas de différence significative** de la **survie globale** entre les cas BRCA1/2 et les cas sporadiques, y compris après ajustement sur facteurs pronostiques

Etude de Goodwin (2012)

94 cas **BRCA1** versus 1550 cas sporadiques

En analyse multivariée ajustée :

Risque de récurrence à distance: **HR=0,83 [0,51-1,35]**

p=0,46

Risque de décès: **HR=0,99 [0,62-1,59]**, p=0,98

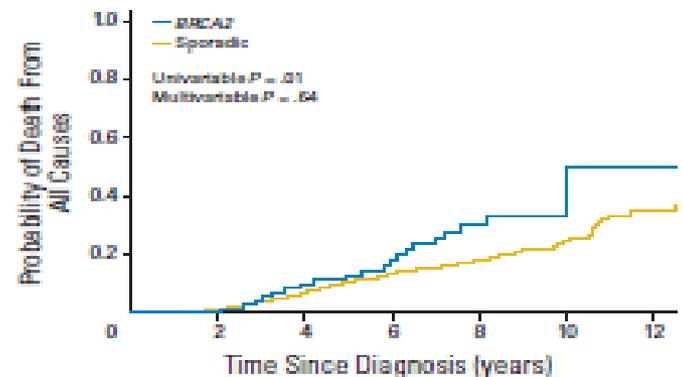
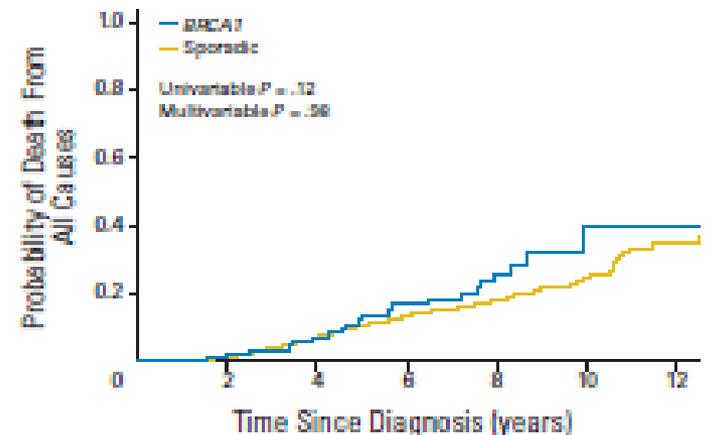
72 cas **BRCA2** versus 1550 cas sporadiques

En analyse multivariée ajustée :

Risque de récurrence à distance: **HR=1,00 [0,62-1,61]**

p=1,00

Risque de décès: **HR=1,12 [0,70-1,79]**, p=0,64



PRONOSTIC - CANCER DU SEIN (2)

Méta-analyse de Van den Broek (*PLOS One 2015*) sur 66 études

BRCA1 vs non BRCA1/2 :

Survie globale : **HR = 1,17** [0,93-1,40] ; Δ taux de survie globale à 10 A = - 4,9%

Survie spécifique du CS: **HR =1,12** [0,71-1,53]; Δ taux de survie spécifique à 10 A= - 6,8%

BRCA2 vs non BRCA1/2 :

Survie globale : **HR = 1,09** [0,58-1,59] ; Δ taux de survie globale à 10 A = - 2%

Survie spécifique du CS: **HR =1,57** [1,29-1,86] ; Δ taux de survie spécifique à 10 A= - 15%

=> **Tendance à une survie moindre chez les BRCA1 et chez les BRCA2** en comparaison des non BRCA1/2 mais hétérogénéité des résultats ++ : **niveau de preuve ne permettant pas de conclure !**

Conclusions

In contrast to currently held beliefs of some oncologists, current evidence does not support worse breast cancer survival of BRCA1/2 mutation carriers in the adjuvant setting; differences if any are likely to be small. More well-designed studies are awaited.



Avant 2009, les résultats des études étaient discordants, ne permettant pas de trancher clairement entre l'absence de différence de pronostic des cancers du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 par rapport à la population générale et un pronostic plus défavorable pour les cancers du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1. La plupart des études publiées depuis 2009 montrent que les risques de récurrence à distance et de décès ne sont pas différents de ceux des cancers sporadiques, aussi bien avant qu'après ajustement sur les facteurs pronostiques connus. Niveau de preuve : C.

RISQUES DE CANCER DES ANNEXES (1)

Risques cumulés de cancer des annexes à 45 ans et à 70 ans pour une femme âgée de 20 ans ou moins

	BRCA1	BRCA2
Risque cumulé à 45 ans	10 % [INCA2009]	1 % [INCA2009]
Risque cumulé à 70 ans	22 à 59 % [INCA2009]	4 à 18 % [INCA2009]
	40 % [35-46] [CHEN2007]	18 % [13-23] [CHEN2007]
	59 % [43-76] [MAVADDAT2013]	16,5 % [7,5-34,0] [MAVADDAT2013]

RISQUES DE CANCER DES ANNEXES (2)

Risque cumulé à 70 ans de cancer des annexes en fonction de l'âge

AGE	BRCA1	BRCA2
<u>20 ans</u>	39 % ; IC95 % [34-44]	16 % ; IC95 % [12-20]
30 ans	39 % ; IC95 % [34-43]	16 % ; IC95 % [12-20]
40 ans	38 % ; IC95 % [33-41]	16 % ; IC95 % [12-20]
50 ans	34 % ; IC95 % [29-36]	14 % ; IC95 % [11-17]
<u>60 ans</u>	22 % ; IC95 % [20-23]	9,8 % ; IC95 % [7,8-11]

RISQUES DE CANCER DES ANNEXES (3)

Risque annuel de cancer des annexes en fonction de l'âge

AGE	BRCA1	BRCA2
20-24 ans	0,001 %	0,001 %
25-29 ans	0,002 %	0,002 %
30-34 ans	0,18 %	0,004 %
35-39 ans	0,28 %	0,01 %
40-44 ans	0,87 %	0,08 %
45-49 ans	1,49 %	0,14 %
50 -54 ans	0,96 %	0,60 %
55-59 ans	1,19 %	0,75 %
60-64 ans	2,26 %	0,38 %
65-69 ans	2,49 %	0,42 %

AGE AU DIAGNOSTIC DU CANCER DES ANNEXES

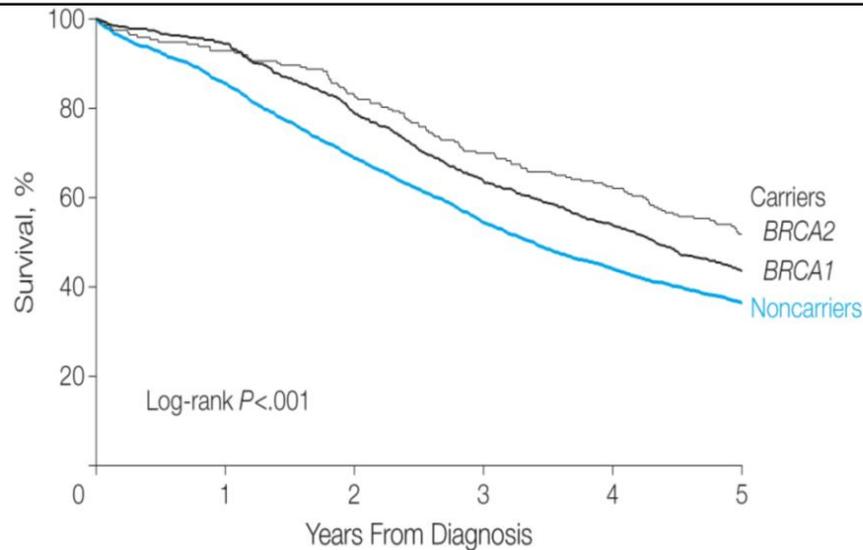
Age moyen au diagnostic en fonction du gène muté

	BRCA1	BRCA2
Age moyen au diagnostic	52 ans ± 10 ans [BOLTON2012]	60 ans ± 11 ans [BOLTON2012]

CARACTÉRISTIQUES TUMORALES – CANCER DES ANNEXES

- **Tumeurs épithéliales invasives de type séreux de haut grade** : histologie la plus fréquente chez les cas mutés BRCA1/2
- **Comparaison des cas BRCA1 et BRCA2** :
 - **Similaires sur le plan morphologique** (tumeurs séreuses : 66% vs 70%, mucineuses : 1% vs 1%, endométrioïdes : 12% vs 12%, à c. claires : 1% vs 3%)
 - **De grade élevé** (grade 3 = haut grade 77% vs 73%)
- **Comparaison avec cas sporadiques** :
 - **Cas BRCA1 /2 plus fréquemment de type séreux** (BRCA1: 74 % vs non BRCA: 67 %, p=0,001 ; BRCA2: 80 % vs non BRCA : 67 %, p=0,002) et **moins souvent de type mucineux** (BRCA1: 1% vs non BRCA: 8 %, p<0,001 et BRCA2: 0 % vs non BRCA: 8 %, p=0,02) ;
 - **de grade non différencié** (BRCA1: 78 % vs non BRCA: 62 %, p<0,001 et BRCA2: 84 % vs non BRCA : 62 %, p=0,001) ;
 - **De stade III** (BRCA1: 64 % vs non BRCA: 54 %, p=0,03 et BRCA2: 73 % vs 54 % chez les: non porteuses de la mutation , p=0,007)

PRONOSTIC - CANCER DES ANNEXES (1)



No. at risk	0	1	2	3	4	5
Noncarriers	1047	1687	1540	1395	1225	1044
Carriers						
BRCA1	327	593	569	490	408	342
BRCA2	117	199	192	179	164	125

Analyse poolée de 26 études de survie (Bolton, JAMA 2012)

909 femmes mutées BRCA1

304 mutées BRCA2

2666 femmes non BRCA1/2

SURVIE GLOBALE A 5 ANS

BRCA1 mt = 44 % [40-48] vs non BRCA1/2 : 36 % [34-38]

HR=0,73 [0,64-0,84] ; $p < 0,001$ (ajustement sur stade, grade, histologie, âge)

BRCA2 mt = 52 % [46-58] vs non BRCA1/2 : 36 % [34-38]

HR=0,49 [0,39-0,61] ; $p < 0,001$ (ajustement sur stade, grade, histologie, âge)

PRONOSTIC - CANCER DES ANNEXES (2)

Méta-analyse de Sun (*PLoS One* 2014) : 1686 femmes BRCA1/2 et 4941 témoins (25 études)

Survie globale **BRCA1 mt vs non BRCA** : **HR = 0,78 [0,69-0,87]** (modèle ajusté)

Survie globale **BRCA2 mt vs non BRCA** : **HR = 0,65 [0,50-0,86]** (modèle ajusté)

SURVIE SANS PROGRESSION (PFS)

Etude de Yang (*JAMA* 2011)

BRCA1 vs non BRCA : **HR= 0,81 [0,48-1,38]** ; **PFS 3 ans : 22% (10-47) vs 16% (11-23)**

BRCA2 vs non BRCA : **HR=0,40 [0,22-0,74]** ; **PFS 3 ans : 44% (27-69) vs 16% (11-23)**

A caractéristiques histopronostiques égales :

- En terme de **survie globale**, le pronostic des cancers des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de BRCA2 est meilleur que celui des cancers sporadiques.

Niveau de preuve : B1.

- En terme de **survie sans progression**, le pronostic des cancers des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 est meilleur que celui des cancers sporadiques.

Niveau de preuve B2.

Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers

JAMA 2017; 317:2402-2416

Karoline B. Kuchenbaecker, PhD; John L. Hopper, PhD; Daniel R. Barnes, PhD; Kelly Anne Phillips, MD; Tessa M. Mooij, MSc; Marie-Josée Rook-Bloem, MSc; Sarah Jarvis, PhD; Flore E. van Leeuwen, PhD; Roger L. Milne, PhD; Nadine Andriescu, PhD; David E. Goldgar, PhD; Mary Beth Terry, PhD; Melli A. Rookus, PhD; Douglas F. Easton, PhD; Antonis C. Antoniou, PhD; and the BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium

Etude de cohorte prospective internationale (6036 femmes porteuses de mutation BRCA1 et 3820 de mutation BRCA2) – suivi médian de 5 ans

	Risques cumulés de cancer (% , IC 95 %)		
	SEIN	OVAIRE	SEIN CL
BRCA1	70 A : 66 % (61-72) 80 A : 72 % (65 - 79)	70 A : 41 % (33-50) 80 A : 44 % (36 - 53)	20 A (après 1 ^{er} CS) : 40 % (35 - 45)
BRCA2	70 A : 61 % (55-68) 80 A : 69 % (61 - 77)	70 A : 15 % (10-23) 80 A : 17 % (11 - 25)	20 A (après 1 ^{er} CS) : 26 % (20 - 33)

- ✓ Risques de cancer du sein augmentent :
- avec le **nb d'apparentés** au 1^{er}/2^{ème} degré atteints (**>=2 vs 0**) :
HR BRCA1 = **1,99 (1,41-2,82)** ; HR BRCA2 = **1,91 (1,08-3,37)**
 - Si mutation située **en dehors de c.2282-c.4071 pour BRCA1**: HR = **1,46 (1,11-1,93)** et **c.2831-c6401 pour BRCA2**: HR = **1,93 (1,36-2,74)**
- ↳ **Importance +++ de l'histoire familiale et de la localisation de la mutation**



Merci de votre attention !

... des questions ?

