



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE SÉNOLOGIE
ET DE PATHOLOGIE
MAMMAIRE

7° édition des RCP de la SFSPM
9 mars 2018

**CANCER DU SEIN:
MUTATION ET HAUT RISQUE**

Docteur Sophie Giraud
Service de Génétique, Groupement Hospitalier Est, HCL



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATIONS DE SANTÉ PUBLIQUE

Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage

Synthèse

Date de validation par le collège : mars 2014

RECOMMANDATIONS HAS 2014:

IDENTIFICATION ET PRISE EN CHARGE DES FEMMES A HAUT RISQUE DE CANCER DU SEIN EN RAISON D'ANTECEDENTS DE CANCER

- 1 – que toute femme ayant un score familial (Eisinger) de 3 ou plus soit adressée à une consultation d'oncogénétique pour évaluer le contexte familial de cancer et proposer ou non d'analyses des gènes BRCA1 et BRCA2 ;
- 2 – qu'au terme de cette évaluation (sans analyse des gènes BRCA1/2 ou si les analyses sont négatives) **le niveau de risque des femmes** soit défini par les oncogénéticiens en **2 classes** avec des **modalités de dépistage du cancer du sein différentes** :
 - **Femmes à risque très élevé de cancer du sein : dépistage identique aux femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou 2**
 - **Femmes à risque élevé de cancer du sein > dépistage mammaire spécifique :**
 - dépistage débuté 5 ans avant l'âge du diagnostic du cas de cancer du sein le plus jeune mais au plus tôt à 40 ans ;
 - mammographies réalisées jusqu'à 50 ans annuellement en association éventuelle avec une échographie ;
 - puis à partir de 50 ans, mammographies réalisées tous les 2 ans en association éventuelle avec une échographie, dans le cadre du dépistage organisé



Recommandations INCa 2017

/Synthèse

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2

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

Femmes porteuses de mutation BRCA1/2 et indemnes de cancer (1)

- Dépistage du cancer du sein:
 - Examen clinique mammaire annuel
 - Examen radiologique
 - Pas de dépistage par imagerie avant 30 ans sauf si antécédent familial précoce
 - Entre 30 et 65 ans: IRM +mammographie concomitante + examen clinique mammaire (couverture clinique semestrielle); mammographie une seule incidence oblique externe, en technique numérique plein champ; réalisation de l'échographie laissée à l'appréciation du radiologue
 - A partir de 65 ans: mammographie annuelle (deux incidences par sein) en technique numérique plein champ sans limite d'âge
 - En cas de mastectomie bilatérale pas de surveillance systématique par imagerie

Femmes porteuses de mutation BRCA1/2 et indemnes de cancer (2)

- Dépistage du cancer des annexes:
 - Examen clinique pelvien annuel; pas d'examen complémentaire de dépistage recommandé
 - En cas d'annexectomie : surveillance gynécologique habituel, aucune surveillance spécifique
- Chirurgie de réduction du risque:
 - Pas de recommandation de chirurgie mammaire < 30 ans
Pas de recommandation de chirurgie annexielle < 40 ans
 - Mastectomie bilatérale à partir de 30 ans, intérêt à discuter au cas par cas
 - Annexectomie bilatérale à partir de 40 ans
Peut être différée à 45 ans si BRCA2

Femmes porteuses de mutation BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein (1)

- Dépistage du cancer du sein:
 - Examen clinique mammaire annuel
 - Examen radiologique
 - Entre 30 et 65 ans: IRM +mammographie concomitante + examen clinique mammaire (couverture clinique semestrielle); **mammographie deux incidences**, en technique numérique plein champ; réalisation de l'échographie laissée à l'appréciation du radiologue
 - A partir de 65 ans: mammographie annuelle (deux incidences par sein) en technique numérique plein champ, sans limite d'âge

Femmes porteuses de mutation BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein (2)

- Dépistage du cancer des annexes:
 - Examen clinique pelvien annuel; pas d'examen complémentaire de dépistage recommandé
 - En cas d'annexectomie : surveillance gynécologique habituel, aucune surveillance spécifique
- Chirurgie de réduction du risque:
 - Mastectomie bi ou controlatérale, mis en balance avec le pronostic du cancer notamment de la probabilité d'évolution du cancer entre 3 et 5 ans
 - En cas de cancer du sein de mauvais pronostic ou de cancer des annexes laisser passer un délai pour s'assurer de l'absence d'évolution rapide du cancer
 - Annexectomie bilatérale quels que soient les gestes chirurgicaux mammaires effectués auparavant. Age de réalisation en fonction du pronostic.

Programme GENERA

Suivi des personnes à risque GENETique de cancer en Rhône-Alpes



Programme soutenu par le Ministère de la Santé et l'INCA

- **Projet régional** coordonné par les oncogénéticiens de la région Rhône-Alpes (5 établissements porteurs du projet : HCL, CLB, CHU Grenoble, CHU ST Etienne, CH Chambéry):

Elaboration du Plan personnalisé de suivi (PPS)

Organisation du suivi

Collecte et enregistrement des informations relatives au suivi

- **Sont incluables les personnes prédisposées ou considérées comme à risque de prédisposition génétique :**
 - Porteur/porteuse d'une **mutation délétère** du gène **BRCA1** ou **BRCA2** ;
 - **Apparentée au premier degré d'une personne mutée, non testée** (« probabilité d'être porteuse = 50% ») ;
 - **Cas index** dont les **analyses BRCA1/2 sont négatives** (pas de mutation identifiée) ainsi que **ses apparentées au premier degré, ayant un risque cumulé de développer un cancer du sein $\geq 20\%$ ou une probabilité résiduelle de mutation BRCA $\geq 10\%$ (estimations par le logiciel Boadicea)**

Quelle analyse génétique pour la prédisposition au cancer du sein?

Avancées des connaissances;

Arrivée d'une nouvelle technique d'analyse: le NGS (Next generation sequencing) ou séquençage de haut débit



- Jusqu'en 2016: *BRCA1* et *BRCA2* :
 - risque associé de cancer de l'ovaire
 - 1/500 à 1/1000 personnes auraient une anomalie de ces gènes
- Depuis 2016: en plus analyse du gène *PALB2*
- En 2017: dans le cadre de la prédisposition au cancer du sein ou de l'ovaire proposition d'analyse de nouveaux gènes dont les variations sont beaucoup plus rares mais qui donnent un risque très élevé de cancer du sein

Quels gènes analyser face à un risque de cancer héréditaire du sein et de l'ovaire ?

Un panel de 13 gènes reconnus d'utilité clinique

A l'issue de l'expertise, le GGC – UNICANCER a établi un panel de 13 gènes pour lesquels il a conclu à une utilité clinique. Il s'agit de *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* et *EPCAM*. L'analyse de ce panel est recommandée devant tout contexte évocateur d'une prédisposition héréditaire aux cancers du sein ou de l'ovaire. Le groupe publie également l'argumentaire qui a conduit à ne pas retenir les 7 autres gènes : *CHEK2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *NBN*, *RAD51B*, *STK11* ainsi que des recommandations de dépistage, de prévention et de conseil génétique pour chacun des 20 gènes expertisés.

Compte tenu de la rapidité d'évolution des connaissances, une mise à jour annuelle des données est prévue par le groupe pour faire évoluer le panel si nécessaire.

Afin d'établir une estimation précise des risques de cancer associés aux gènes non retenus dans le panel, l'étude TUMOSPEC du groupe génétique et cancer est promue par UNICANCER.

[>> voir les fiches et recommandations en ligne du groupe GGC](#)

geneticienne et medecin de sante publique au Centre Leon Berard, CLCC de Lyon et secretaire du GGC-UNICANCER.

Un panel de 13 gènes reconnus d'utilité clinique

A l'issue de l'expertise, le GGC – UNICANCER a établi un panel de 13 gènes pour lesquels il a conclu à une utilité clinique. Il s'agit de *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* et *EPCAM*. L'analyse de ce panel est recommandée devant tout contexte évocateur d'une prédisposition héréditaire aux cancers du sein ou de l'ovaire. Le groupe publie également l'argumentaire qui a conduit à ne pas retenir les 7 autres gènes : *CHEK2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *NBN*, *RAD51B*, *STK11* ainsi que des recommandations de dépistage, de prévention et de conseil génétique pour chacun des 20 gènes expertisés.

Compte tenu de la rapidité d'évolution des connaissances, une mise à jour annuelle des données est prévue par le groupe pour faire évoluer le panel si nécessaire.

Afin d'établir une estimation précise des risques de cancer associés aux gènes non retenus dans le panel, l'étude TUMOSPEC du groupe génétique et cancer est promue par UNICANCER.

[>> voir les fiches et recommandations en ligne du groupe GGC](#)

Gènes à analyser face à un risque héréditaire de cancer du sein et de l'ovaire

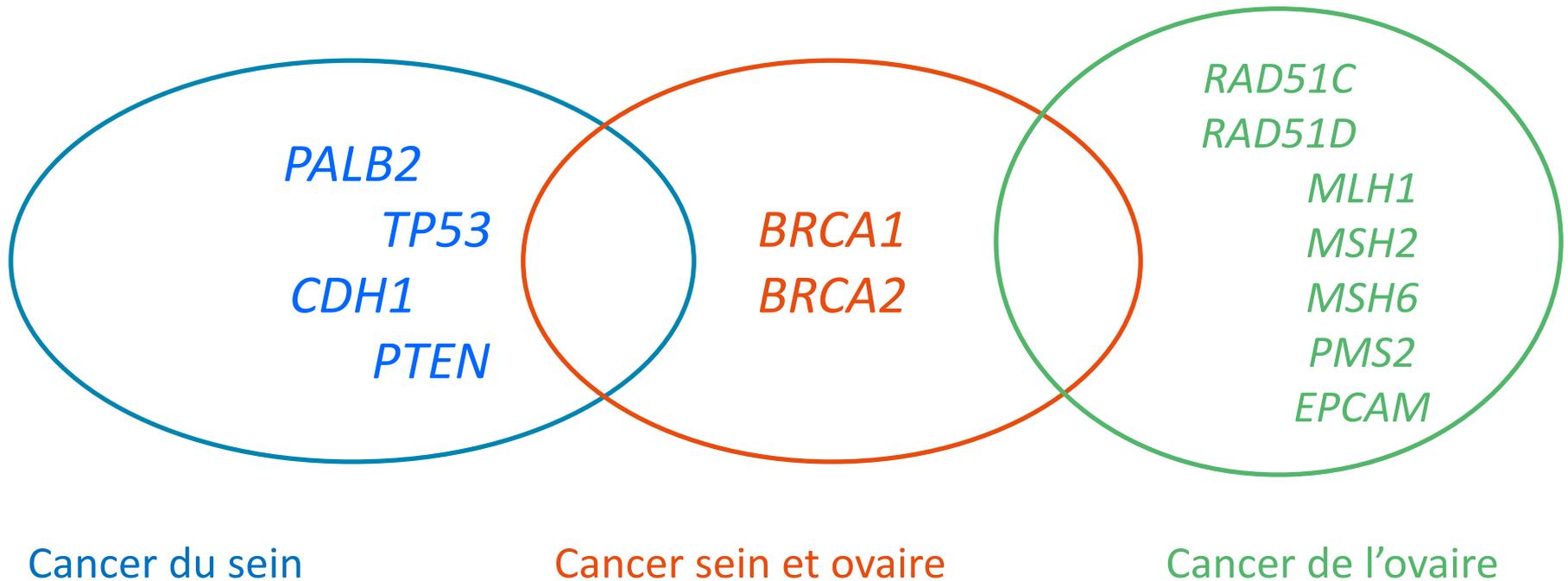


Tableau 1

Recommandations de prévention ou dépistage des personnes porteuses d'une mutation d'un des gènes analysés dans le panel GGC-UNICANCER

	Surveillance mammaire	Chirurgie de réduction des risques (CRR)		Surveillance gynécologique
		Mammaire	Pelvienne	
BRCA1	Sur un rythme annuel : De 30 à 65 ans IRM + Mammographie (+/- échographie). Après 65 ans Mammographie +/- Echographie (Recommandations HAS 2014 * et INCa 2017**)	Mastectomie prophylactique recevable (Recommandations HAS 2014 * et INCa 2017**)	Annexectomie prophylactique (âge à discuter à partir de 40 ans et selon la mutation et l'HF de CO) **	Avant CRR: surveillance standard pas de dépistage ovarien efficace à préconiser **
BRCA2			Pas de prise en charge gynécologique spécifique. Si HF de CO, prise en charge discutée en RCP	Surveillance standard
PALB2				Surveillance standard. Si atteinte gynécologique MC : prise en charge discutée en RCP
CDH1				Surveillance standard
PTEN				
TP53	Sur un rythme annuel Dès 20 ans IRM + Echographie (pas de mammographie systématique)			Surveillance standard
RAD51C	Pas de surveillance mammaire spécifique, à adapter à l'HF de CS selon les recommandations HAS 2014*	Non indiquée	Annexectomie prophylactique (âge à discuter à partir de 45 ans et selon l'HF de CO)	Avant CRR: surveillance standard pas de dépistage ovarien efficace à préconiser **
RAD51D			CRR ovarienne et/ou utérine à discuter en RCP selon référentiel syndrome de Lynch	Surveillance utérine selon référentiel syndrome de Lynch
MLH1				
MSH2 MSH6 PMS2				

Abréviations:

CS = Cancers du sein / CO = Cancers de l'ovaire / HF = Histoire familiale / PEC = Prise en charge / MC = Maladie de Cowden

RCP = Réunion de Concertation Pluridisciplinaire / CRR = Chirurgie de réduction des risques

Critères individuels d'indication de consultation d'oncogénétique

- Cancer du sein infiltrant < 36 ans
- Cancer du sein infiltrant triple négatif < 51 ans
- Cancer du sein médullaire < 51 ans
- Cancer du sein chez un homme
- Cancer de l'ovaire avant 70 ans (adénocarcinome non mucineux, non borderline)
- Cancer de la trompe

Le score d'Eisinger

> indicateur de risque familial et
d'orientation vers une consultation d'oncogénétique

Situation familiale	Poids
■ Mutation identifiée dans la famille	5
■ Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
■ Cancer du sein chez une femme 30-40 ans	3
■ Cancer du sein chez une femme 40-50 ans	2
■ Cancer du sein chez une femme 50-70 ans	1
■ Cancer du sein chez l'homme	4
■ Cancer de l'ovaire	3

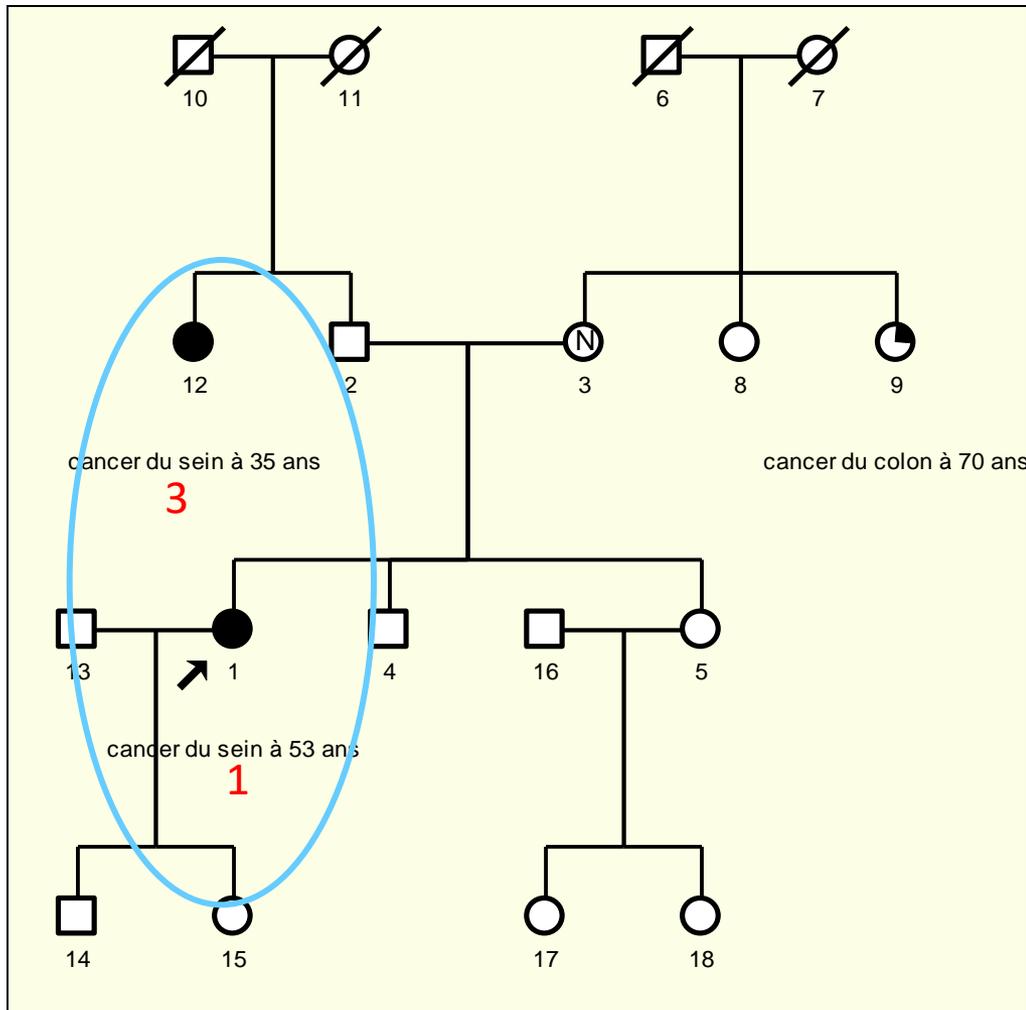
Score dans une branche de la famille paternelle ou maternelle:

5 et plus: excellente indication

3 et 4 : indication possible

2 et moins: utilité médicale faible

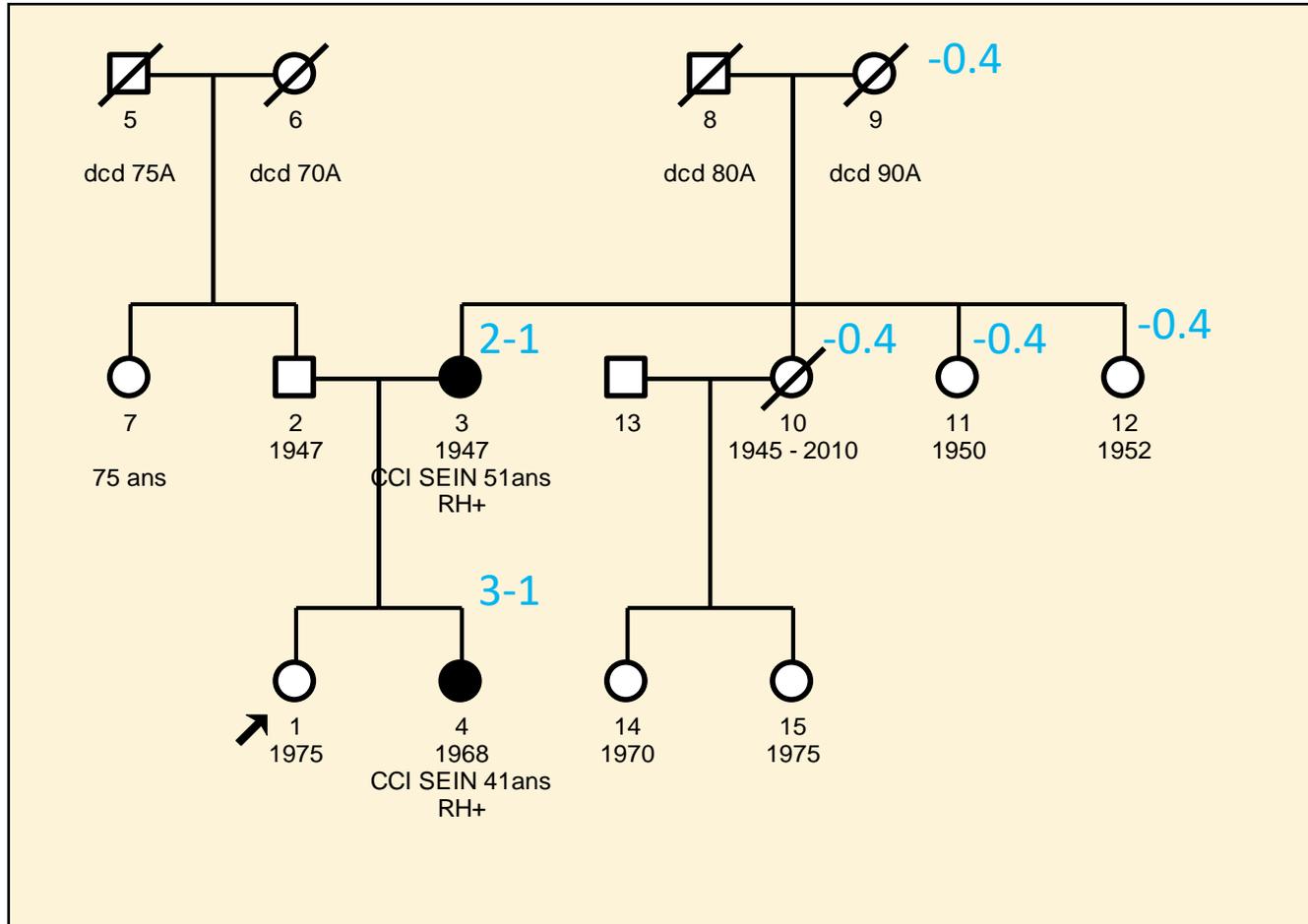
Exemple de calcul de score d'Eisinger



Mutation identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme 30-40 ans	3
Cancer du sein chez une femme 40-50 ans	2
Cancer du sein chez une femme 50-70 ans	1
Cancer du sein chez l'homme	4
Cancer de l'ovaire	3

Score de 4
dans la branche
paternelle,

consultation



Arbre 1: Score Eisinger 3, score Bonnaïti (Bull Cancer 2011) 2.4

> pas d'analyse génétique

Probabilités Boadicea pour la patiente avec le cancer du sein à 41 ans (1)

BOADICEA

Computed results are as follows...

Genetic status	Mutation carrier probabilities (Percent)
BRCA1	0.6
BRCA2	1.2
No mutation	98.2

Model parameters	
Family member	Anon (4)
Mutation frequencies	UK, BRCA1: 6.394d-4, BRCA2: 0.00102
Mutation search sensitivities	Default, BRCA1: 0.7, BRCA2: 0.8
Cancer incidence rates	UK

Age	Breast cancer risks
48	0.5
49	1.1
50	1.6
51	2.2
52	2.8
55	4.6
57	5.7
60	7.4
65	10.3
70	12.9
75	14.9
80	16.4

If the target has already developed breast cancer (BC), BC risks represent the risk of contralateral BC.

Probabilités Boadicea pour sa sœur(1)

BOADICEA

Computed results are as follows...

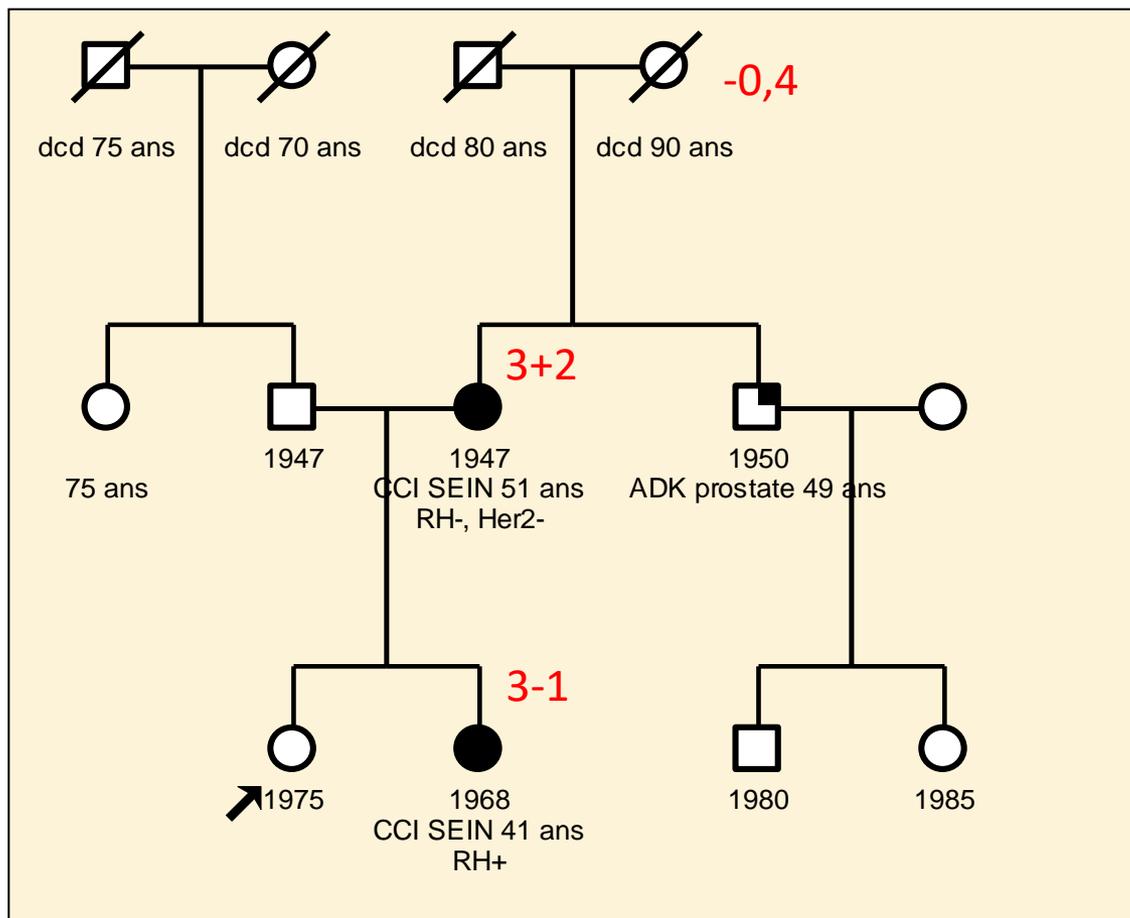
Genetic status	Mutation carrier probabilities (Percent)
BRCA1	0.3
BRCA2	0.6
No mutation	99.1

Model parameters	
Family member	Anon (1)
Mutation frequencies	UK, BRCA1: 6.394d-4, BRCA2: 0.00102
Mutation search sensitivities	Default, BRCA1: 0.7, BRCA2: 0.8
Cancer incidence rates	UK

Age	Breast cancer risks
41	0.3
42	0.6
43	0.9
44	1.3
45	1.7
50	4.2
55	7.1
60	10.0
65	13.0
70	16.0
75	18.4
80	20.6

If the target has already developed breast cancer (BC), BC risks represent the risk of contralateral BC.

*Surveillance familiale de type haut risque:
mammographie annuelle de 40 à 50 ans puis DO*



Arbre 2: Score Eisinger 3, score Bonaïti 6.6

> indication d'analyse génétique

(retenue à partir d'un score Eisinger ou Bonaïti de 5)

Probabilités Boadicea pour la patiente avec le cancer du sein à 41 ans (2)

BOADICEA

Computed results are as follows...

Genetic status	Mutation carrier probabilities (Percent)
BRCA1	2.1
BRCA2	7.9
No mutation	90.1

Model parameters	
Family member	Anon (4)
Mutation frequencies	UK, BRCA1: 6.394d-4, BRCA2: 0.00102
Mutation search sensitivities	Default, BRCA1: 0.7, BRCA2: 0.8
Cancer incidence rates	UK

Age	Breast cancer risks (Percent)	Ovarian cancer risks
48	0.7	0.0
49	1.5	0.1
50	2.3	0.1
51	3.1	0.2
52	3.9	0.3
55	6.2	0.5
57	7.7	0.8
60	9.9	1.1
65	13.6	1.6
70	16.8	2.0
75	19.2	2.5
80	21.0	2.9

If the target has already developed breast cancer (BC), BC risks represent the risk of contralateral BC.

Analyse génétique

➔ (retenue à partir d'une probabilité de mutation de 10%)



Probabilités pour la sœur en fonction des résultats de l'analyse (2)

BOADICEA

Computed results are as follows...

Genetic status		Mutation carrier probabilities (Percent)		Age	Breast cancer risks (Percent)	
BRCA1		0.5		41	0.4	
BRCA2		1.2		42	0.7	
No mutation		98.3		43	1.2	
Model parameters				44	1.7	
Family member	Anon (1)			45	2.2	
Mutation frequencies	UK, BRCA1: 6.394d-4, BRCA2: 0.00102			50	5.3	
Mutation search sensitivities	Default, BRCA1: 0.7, BRCA2: 0.8			55	8.7	
Cancer incidence rates	UK			60	12.1	
				65	15.0	
				70	18.8	
				75	21.3	

Si l'analyse de la patiente ne montre pas d'anomalie: Surveillance HAUT RISQUE pour sa sœur

Surveillance type très haut risque à partir d'un risque cumulé de 20% de cancer du sein à 70 ans

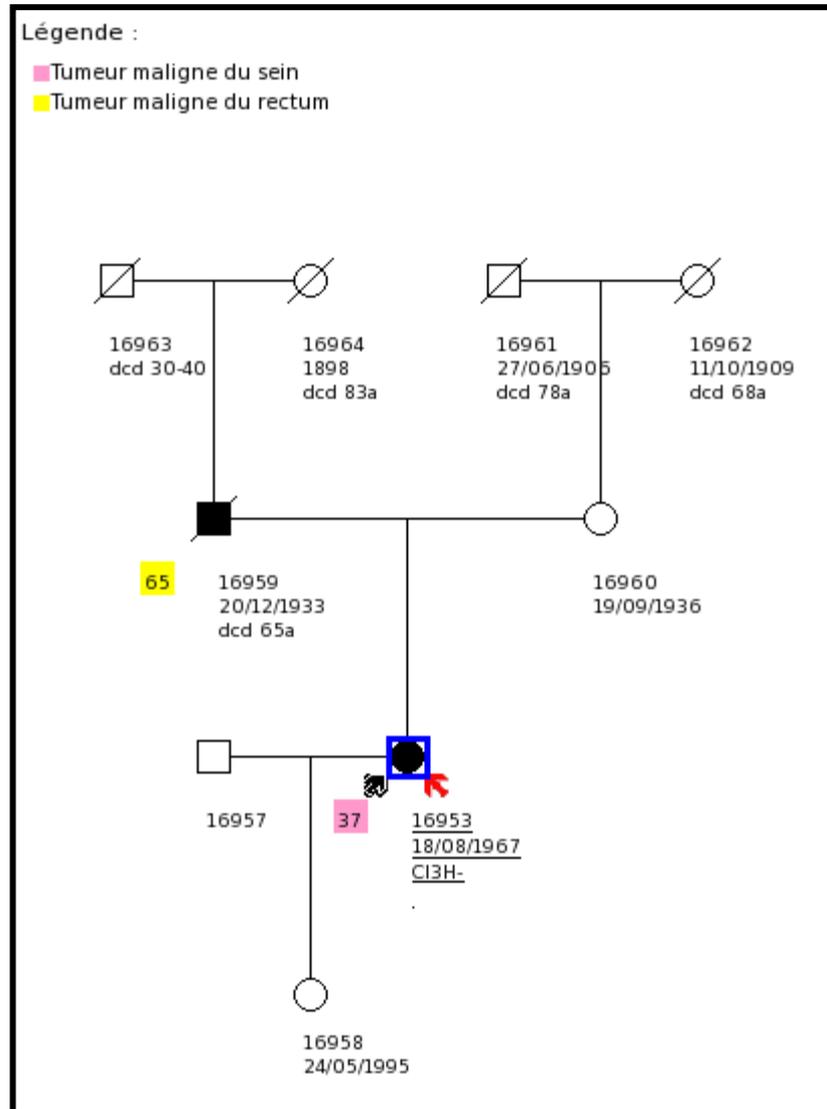
BOADICEA

Computed results are as follows...

Genetic status		Mutation carrier probabilities (Percent)		Age	Breast cancer risks (Percent)		Ovarian
BRCA1		0.1		41	0.8		0.0
BRCA2		46.7		42	1.6		0.0
No mutation		53.3		43	2.5		0.0
Model parameters				44	3.5		0.1
Family member	Anon (1)			45	4.5		0.1
Mutation frequencies	UK, BRCA1: 6.394d-4, BRCA2: 0.00102			50	10.2		0.4
Mutation search sensitivities	Default, BRCA1: 0.7, BRCA2: 0.8			55	15.9		1.7
Cancer incidence rates	UK			60	21.6		3.7
				65	27.8		4.7
				70	34.0		5.2
				75	38.8		5.6
				80	42.6		6.0

Si l'analyse de la patiente montre une mutation du gène BRCA2: surveillance TRES HAUT RISQUE pour sa sœur en l'absence de dépistage

Cas clinique 1

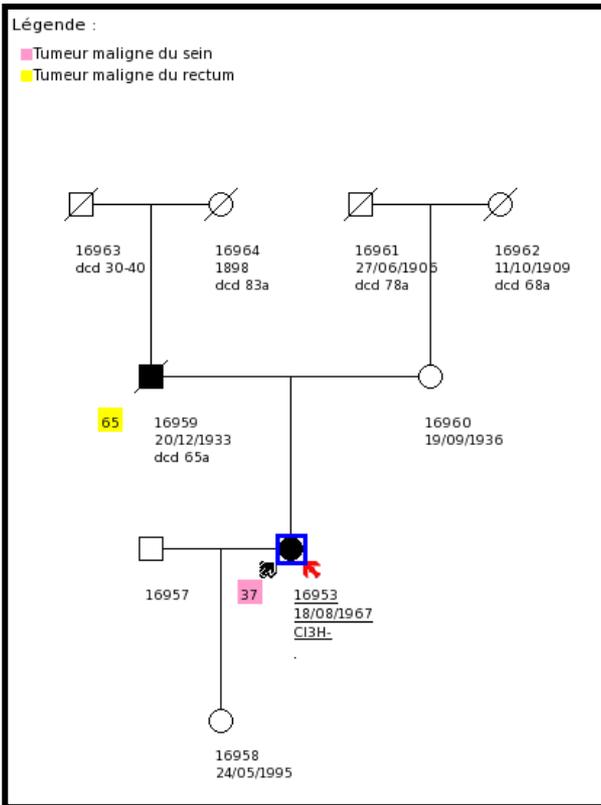


Cancer triple négatif à 37 ans

- Indication de consultation d' oncogénétique
- Indication d'analyse génétique
- Analyse génétique négative

Cas clinique 1: quelle surveillance familiale

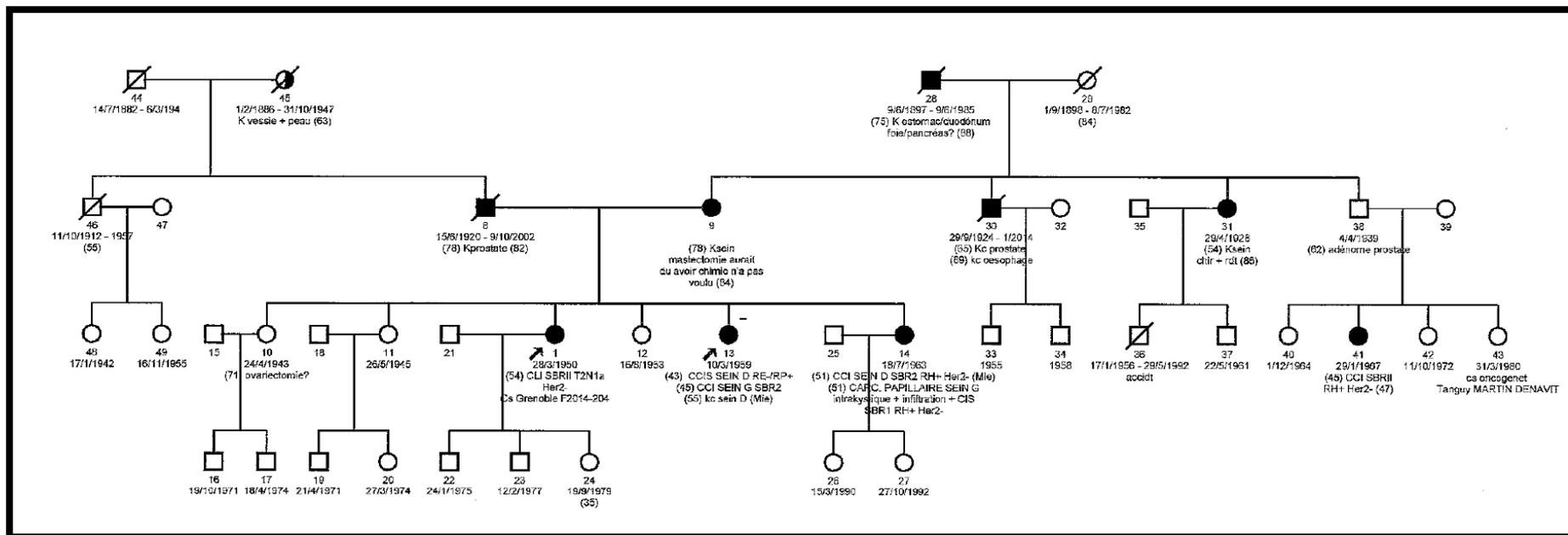
Boadicea pour la fille du cas index



Age	Breast cancer risks (Percent)	Ovarian cancer risks (Percent)
23	0.0	0.0
24	0.0	0.0
25	0.0	0.0
26	0.0	0.0
27	0.1	0.0
30	0.2	0.0
32	0.3	0.0
35	0.6	0.1
40	1.4	0.1
45	2.9	0.2
50	5.0	0.3
55	7.4	0.5
60	9.9	0.7
65	12.6	1.0
70	15.2	1.3
75	17.4	1.6
80	19.4	2.0

*Surveillance familiale de type haut risque:
mammographie annuelle de 40 à 50 ans puis DO*

Cas clinique 2



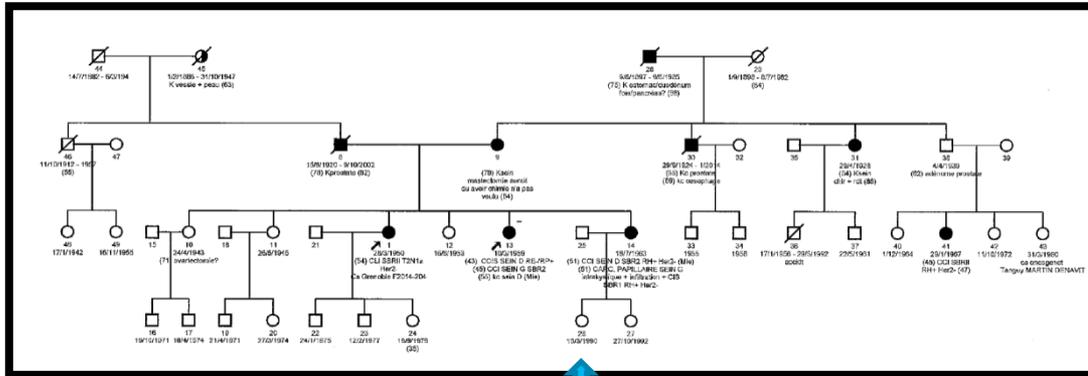
Score Eisinger 11 > analyse génétique

Résultat: absence de mutation



Cas clinique 2: quelle surveillance familiale?

Boadicea
pour une nièce du cas index



Surveillance familiale de type TRES haut risque:

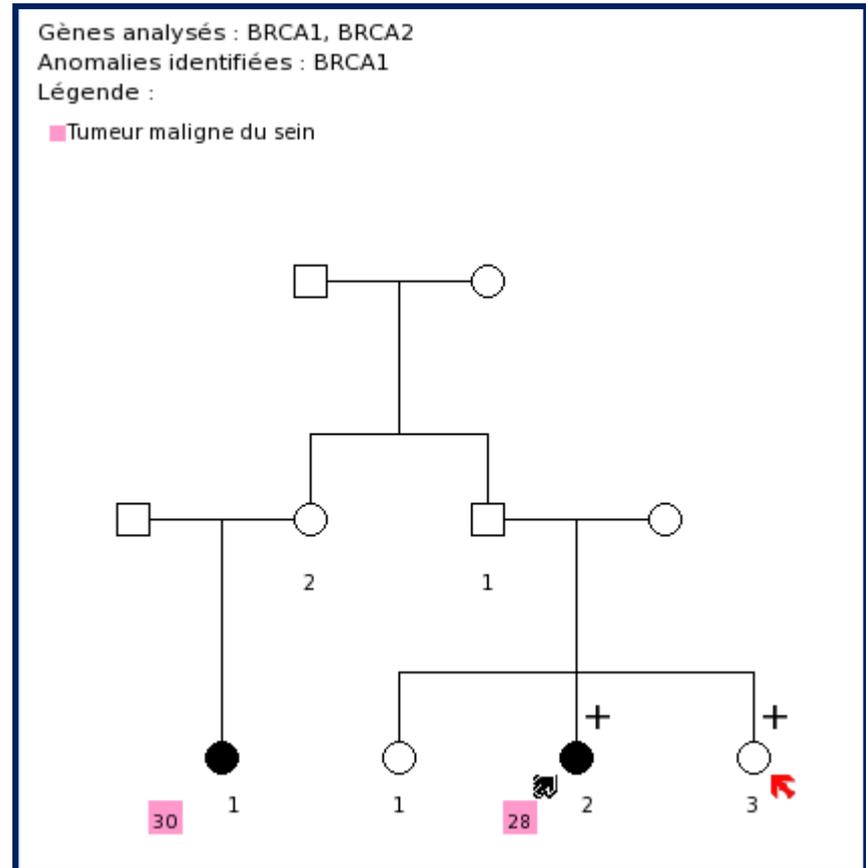
- pour le cancer du sein
- pas d'annexectomie prophylactique

Age	Breast cancer risks (Percent)	Ovarian cancer risks (Percent)
26	0.0	0.0
27	0.1	0.0
28	0.1	0.0
29	0.2	0.0
30	0.3	0.0
35	1.0	0.1
40	2.3	0.1
45	4.6	0.2
50	7.8	0.3
55	11.3	0.5
60	14.8	0.8
65	18.5	1.0
70	21.8	1.3
75	24.5	1.7
80	26.8	2.0

Cas clinique 3: quelle surveillance?

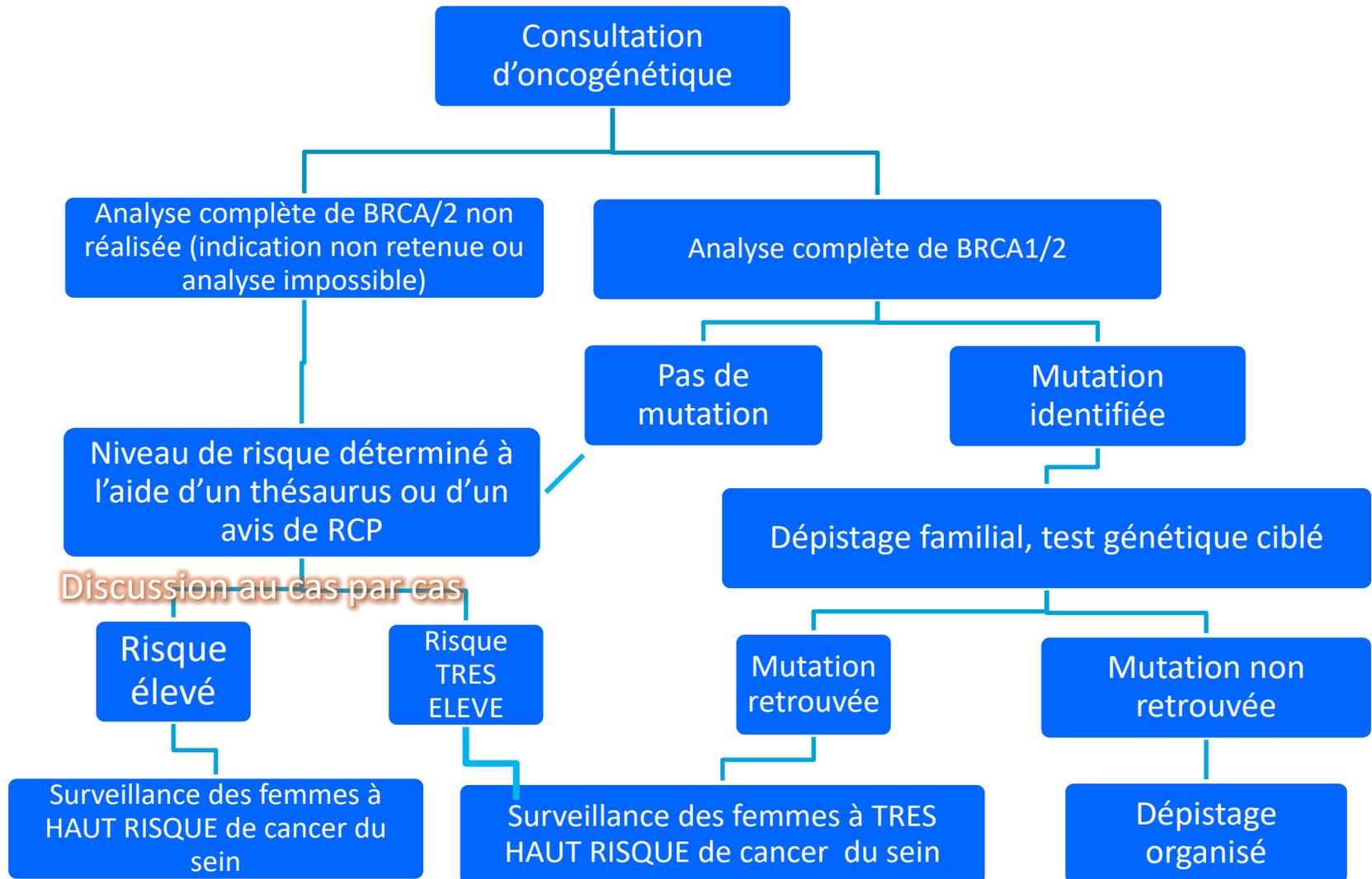
Jeune femme de 28 ans

- mutée BRCA1
- sœur mutée BRCA1 avec un cancer du sein à 28 ans
- cousine avec cancer du sein à 30 ans



- Surveillance familiale de type très haut risque:*
- IRM + échographie à partir de 25 ans
 - Surveillance « classique » à partir de 30 ans

Recommandations de surveillance au terme de la consultation



Nécessité de réévaluer la surveillance



Conclusions

- ✓ En cas de mutation BRCA surveillance spécifique suivant les recommandations de l'INCa 2017; traitement spécifique à l'essai.
- ✓ En l'absence de mutation:
 - Surveillance fonction des antécédents personnels et familiaux, à adapter dans le temps
 - Aide des logiciels de calcul de risque
 - A discuter au cas par cas (RCP pluridisciplinaire)
- ✓ Dans l'avenir en fonction des résultats de travaux de recherche surveillance à évaluer pour:
 - de nouveaux gènes de prédisposition
 - des gènes « mineurs » ou des associations d'allèles de susceptibilité
 - en fonction de l'existence de gènes modificateurs