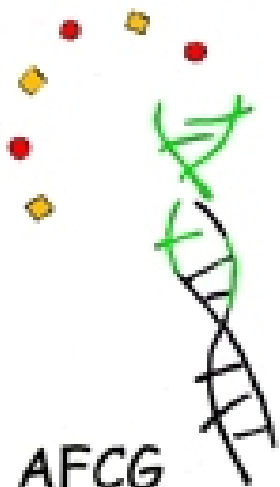




institut**Curie**

Les femmes à risque de cancers du sein et de l'ovaire : « mutées » ou « non-mutées »

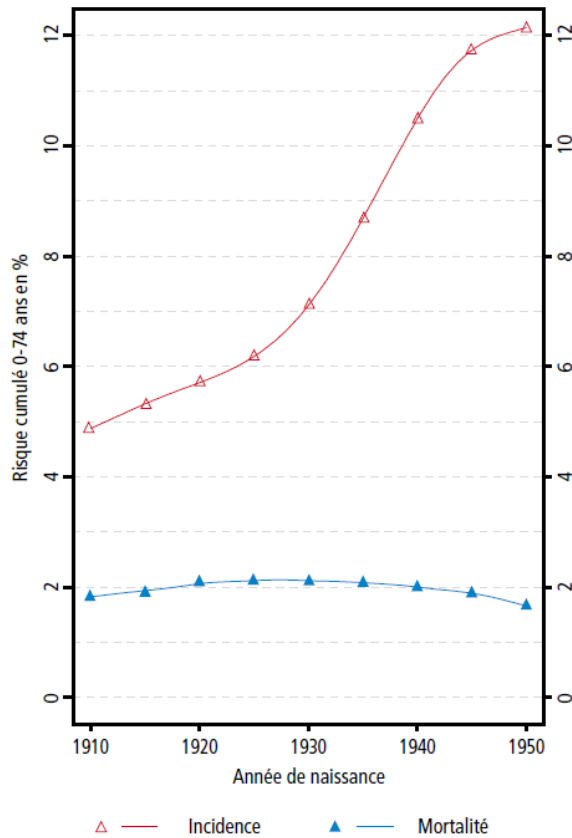
Antoine DE PAUW
Conseiller en Génétique



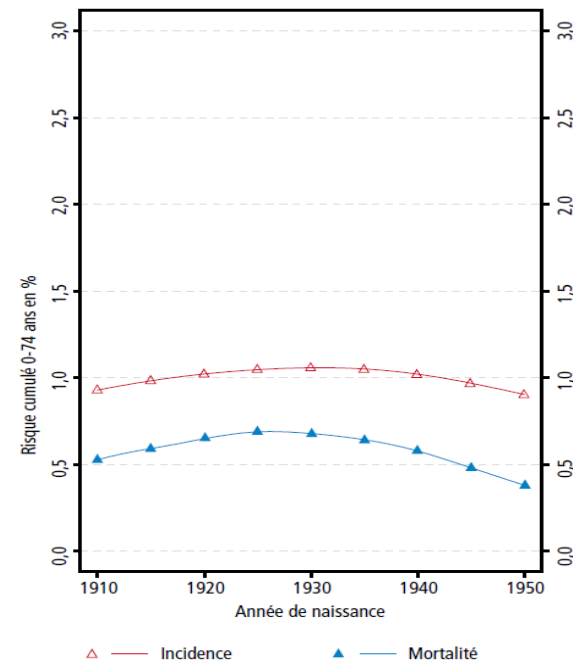
AFCG

Introduction

- ▶ Dépister les femmes à risque de cancer du sein et de l'ovaire
- ▶ Risque de la population générale : 6-12% pour le sein et 1% pour l'ovaire



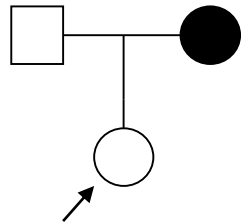
Risque cumulé 0-74 ans en % selon la cohorte de naissance



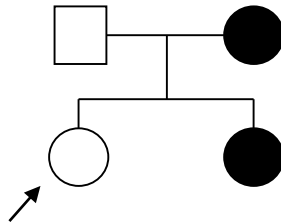
Facteurs de risque du cancer du sein

- Histoire familiale de cancer du sein :

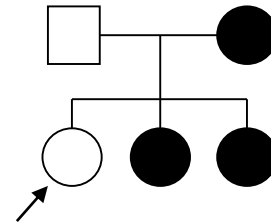
Méta-analyse : *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer - Lancet 2001*



RR=1,80



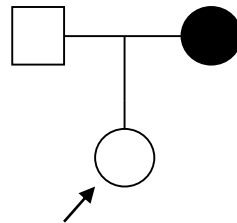
RR=2,93



RR=3,90

- Histoire familiale de cancer de l'ovaire :

Schildkraut JM *et al - Am J Hum Genet 1989*

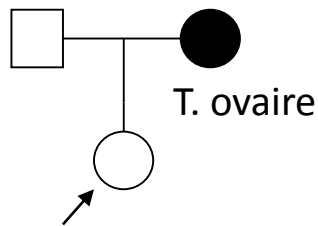


RR=1,60

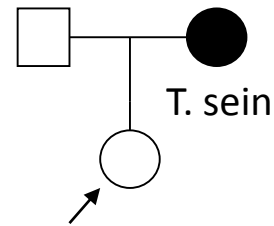
Facteurs de risque du cancer de l'ovaire

- Histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire :

Schildkraut JM *et al* - *Am J Hum Genet* 1989

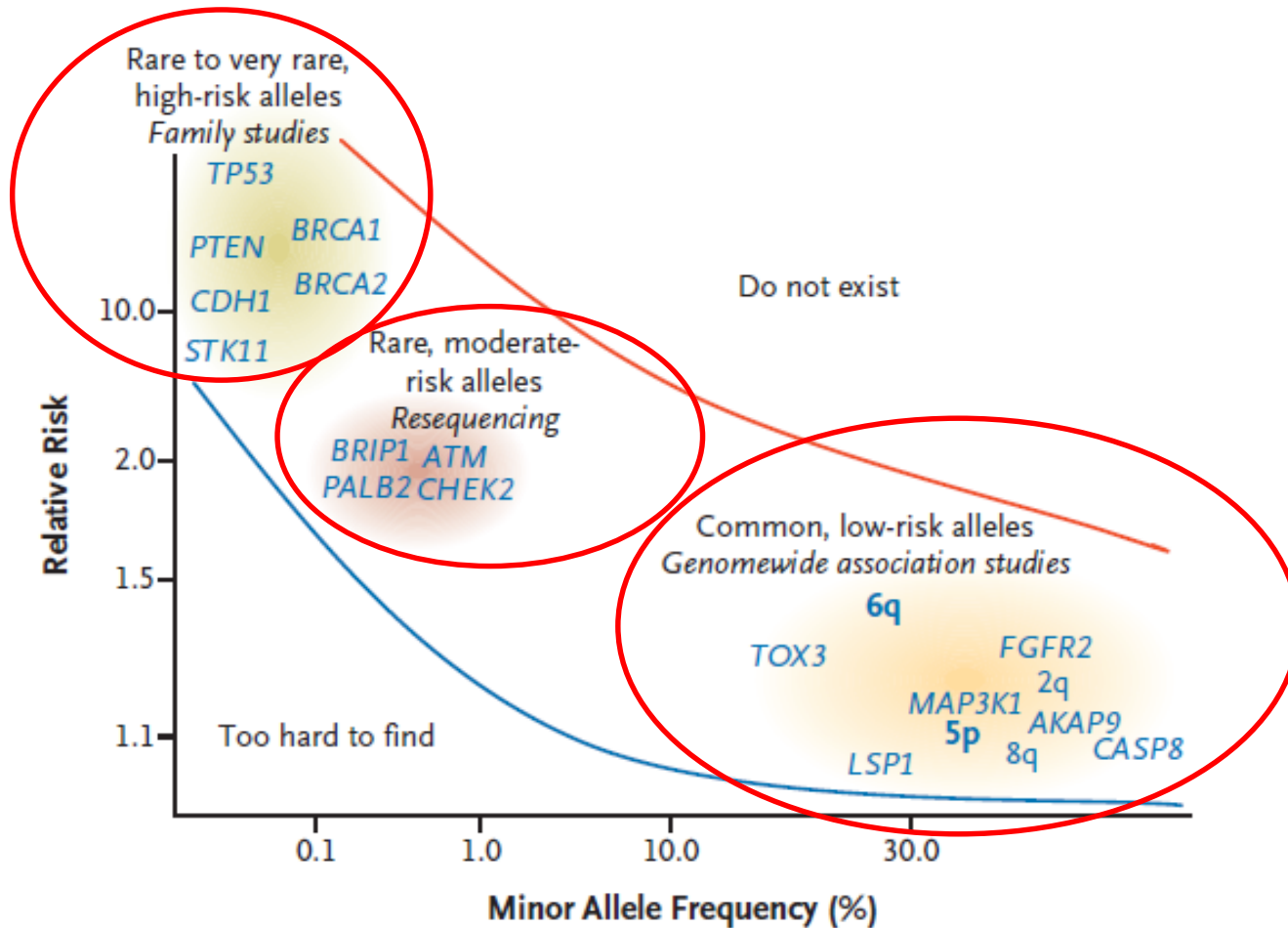


RR=2,80



RR=1,70

Prédisposition génétique au cancer du sein



Les femmes avec mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2*

- Fréquence des mutations : 1/250 à 1/500 (caucasiens)
- Contribution :
 - 2 à 4 % des cancers du sein
 - 6 à 15% des cancers de l'ovaire
- Pénétrances à 70 ans :

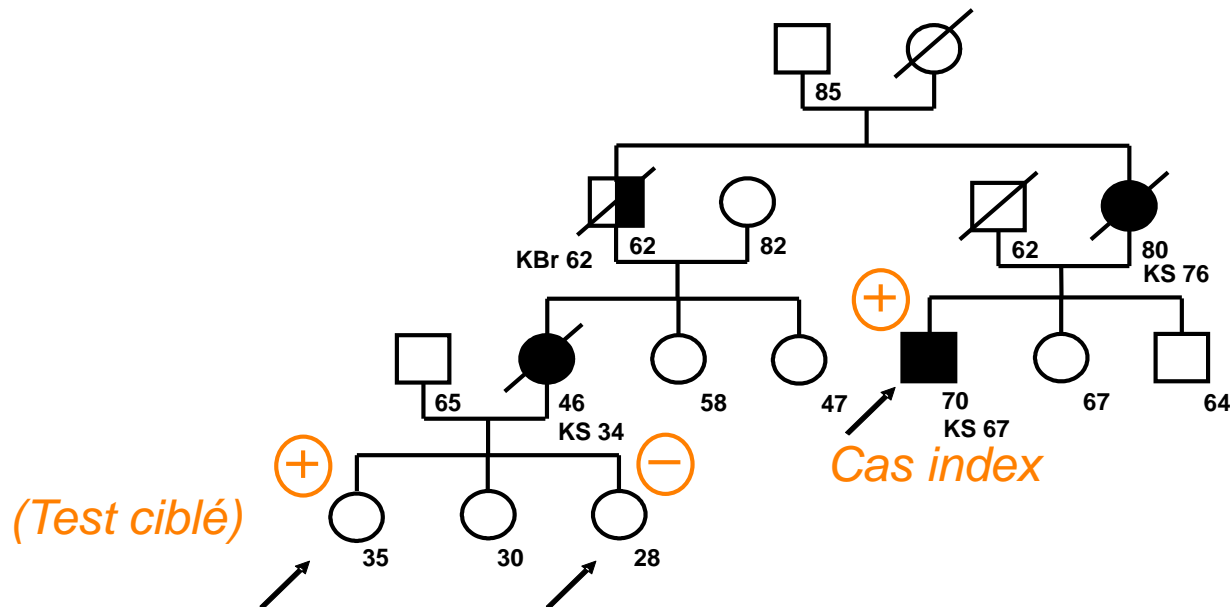
	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Sein	57% [47-66]	49% [40-57]
Ovaire	40% [35-46]	18% [13-23]

Chen S *et al* – *J Clin Oncol* 2007

- Autres risques : prostate et pancréas (*BRCA2* +++)

Les femmes avec mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2*

Organisation des consultations de génétique pour identifier les individus à risque



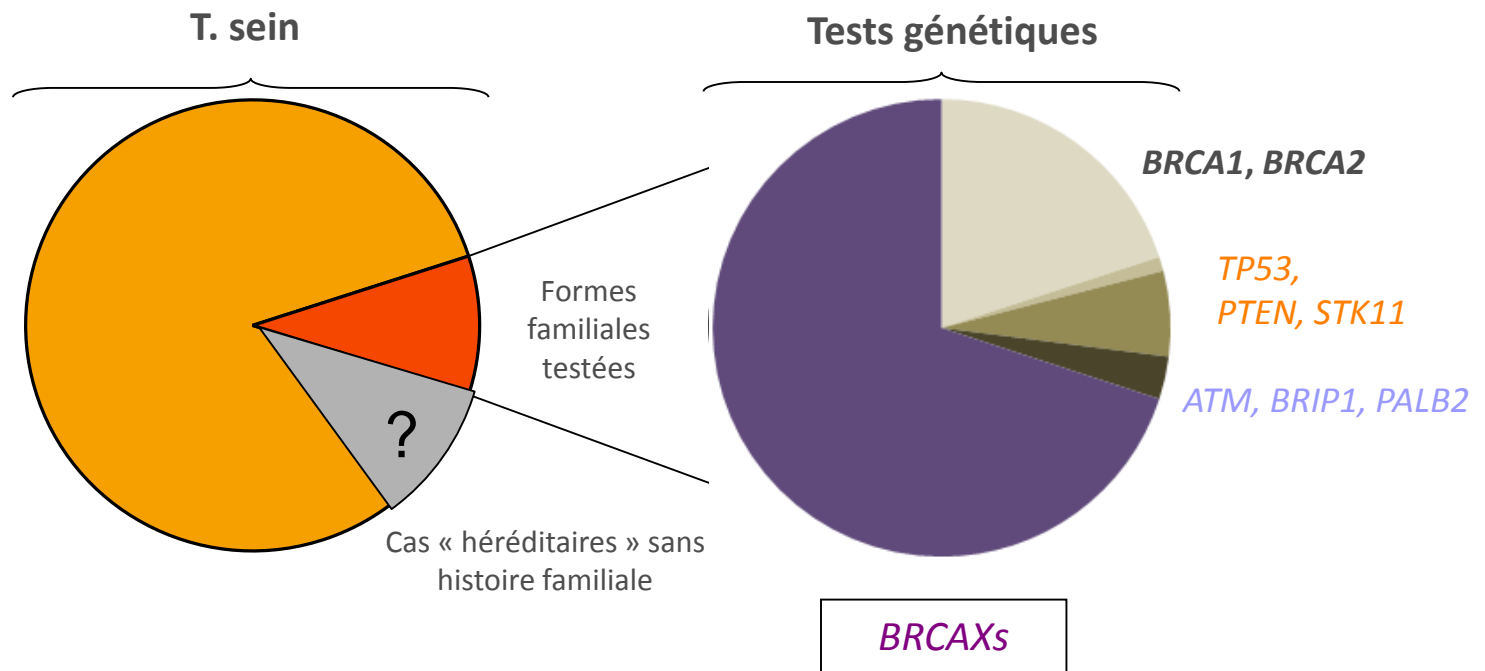
Prise en charge des femmes *BRCA1* et *BRCA2*

	Surveillance / Dépistage	Chirurgie prophylactique
Sein	<ul style="list-style-type: none">- Examen clinique annuel dès 20 ans- IRM, mammographie et échographie annuels dès 30 ans	Option présentée systématiquement aux femmes (à partir de 30 ans)
Ovaire	<ul style="list-style-type: none">- Examen clinique annuel dès 35 ans-Echographie pelvienne annuel dès 35 ans	Recommandation dès 40 ans

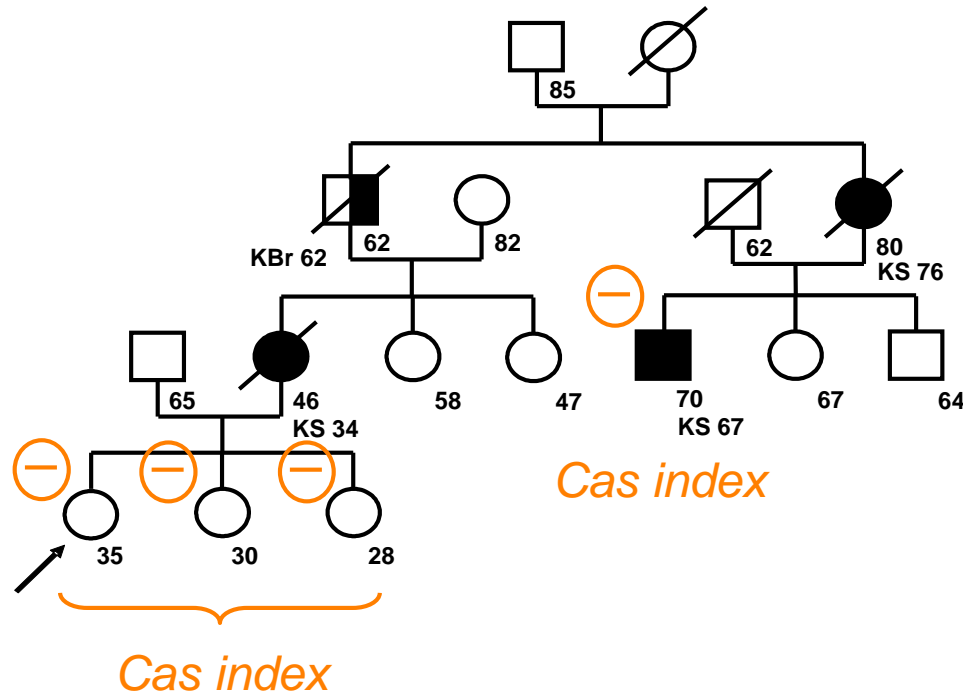
Les femmes sans mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

→ Diagnostic *BRCA1* / *BRCA2* incomplet : seulement 15% des formes familiales

→



Les femmes sans mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2*



→ Ces femmes correspondent-elles à des femmes à risque ?

→ Si oui, quelle prise en charge mammaire et ovarienne leur recommander ?

Les femmes sans mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2*

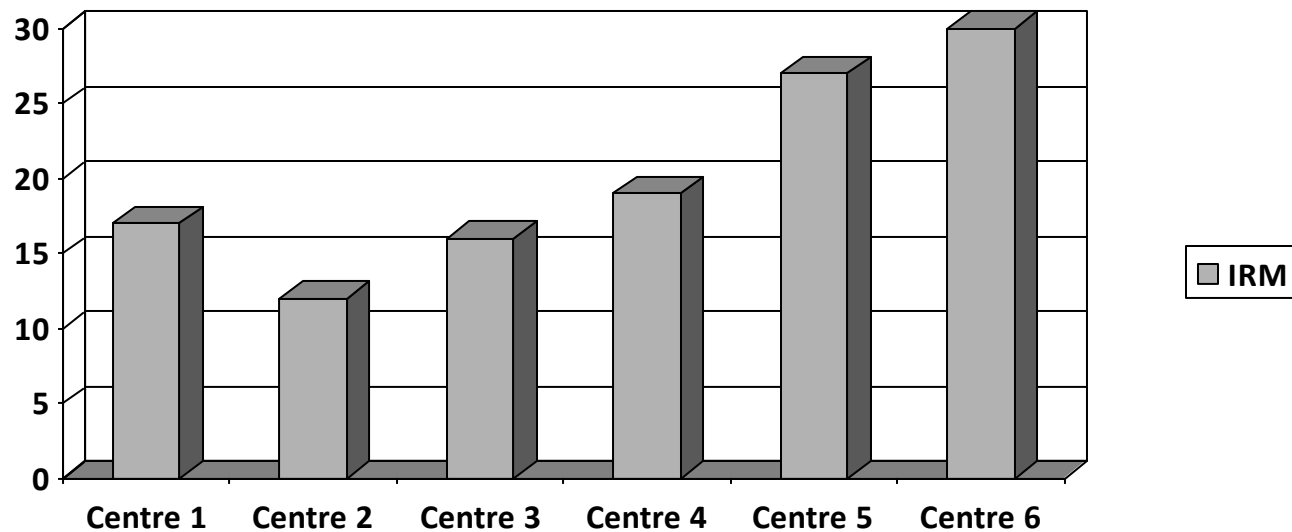
- Peu de recommandations dans la littérature
- Propositions de seuils par des sociétés savantes :
 - Seuils arbitraires, différents
 - Atteints ou non selon l'outil
- Choix de l'outil « laissé à l'appréciation du professionnel »
- La surveillance doit débuter 5 à 10 ans avant l'âge du plus jeune cas, voire à 30 ans
- Notion de sur-risque ovarien dans les familles « sein-seul » ou « sein-ovaire » encore incertaine

Evaluation de la concordance des recommandations

1 – Dépistage du cancer du sein par IRM :

→ 40 patientes issues de 20 familles sans mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*

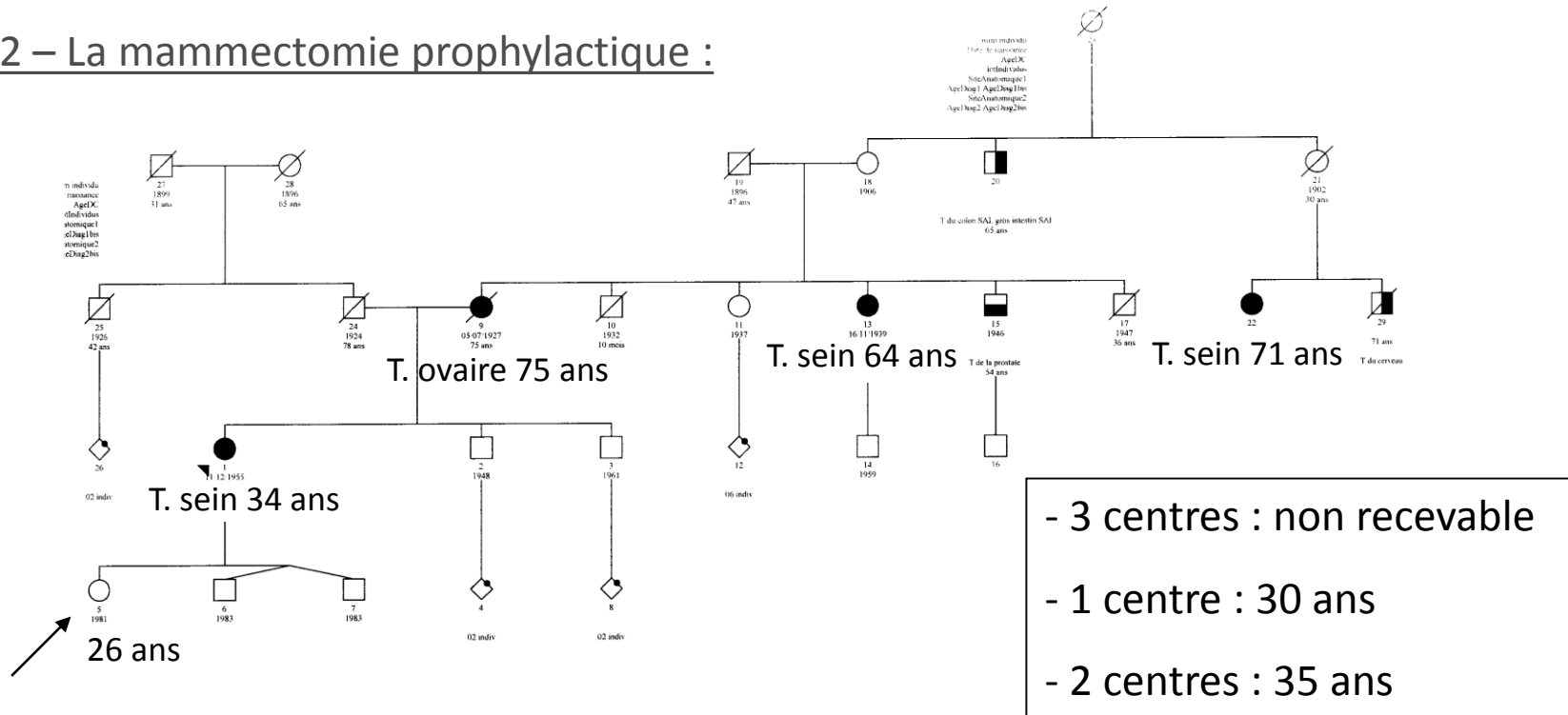
→ 33 patientes concernées par une IRM dans au moins un centre :



→ Discordance des recommandations de surveillance par IRM mammaire

Evaluation de la concordance des recommandations

2 – La mammectomie prophylactique :



→ Pas d'unanimité pour les 22 patientes indemnes issues des 20 familles

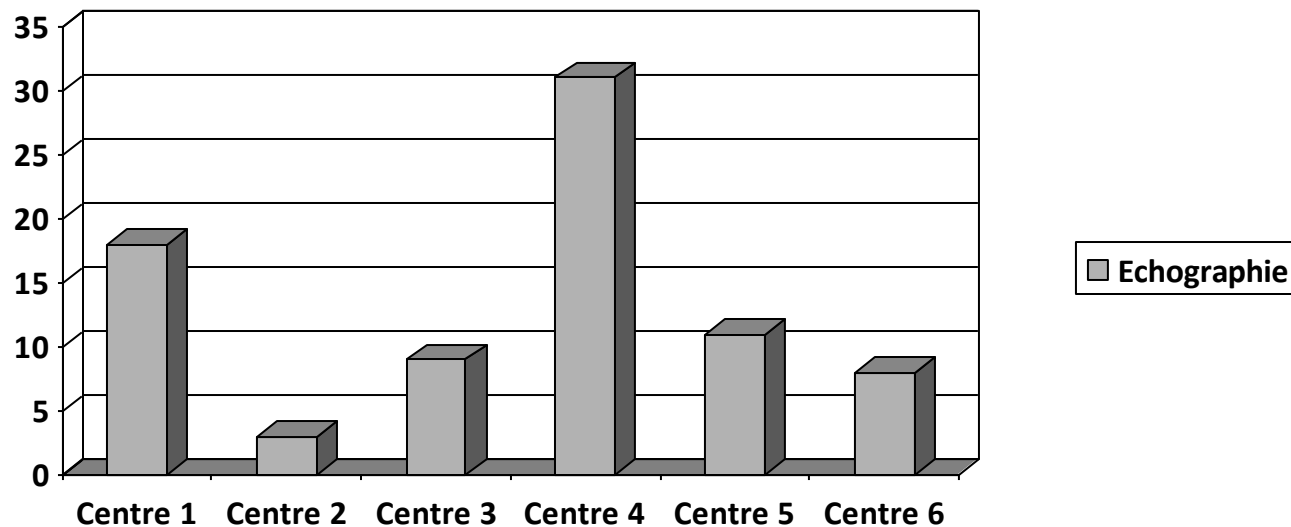
→ Beaucoup plus de concordance pour les patientes atteintes d'un cancer du sein

Evaluation de la concordance des recommandations

3 – Dépistage du cancer de l’ovaire :

→ 38 patientes issues de 20 familles sans mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*

→ Sur les 32 patientes concernées par une échographie pelvienne dans au moins un centre :



→ Discordance des recommandations de surveillance par échographie pelvienne

Evaluation de la concordance des recommandations

Synthèse :

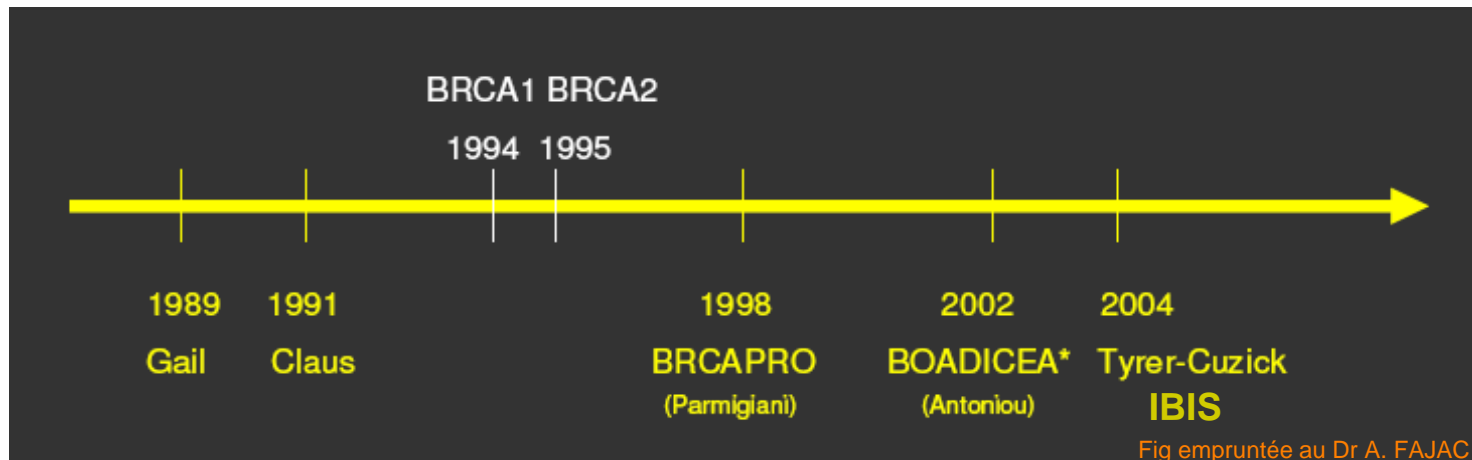
- Discordance face à :
- 1 – la définition de l'âge de début et d'arrêt de la surveillance
 - 2 – la décision de recommander ou non une IRM mammaire
 - 3 – l'identification des femmes pouvant recourir à la MP
 - 4 – l'identification des femmes pouvant recourir à la AP

Ces discordances sont dues :

- 1 – A l'absence de recommandations précises pour les non-mutées
- 2 – A l'absence d'évaluation objective des risques tumoraux
 - Différentes perceptions des risques tumoraux

Les modèles de calcul de risque

Des outils mathématiques sont disponibles pour aider les cliniciens à évaluer les risques de cancer du sein et de l'ovaire

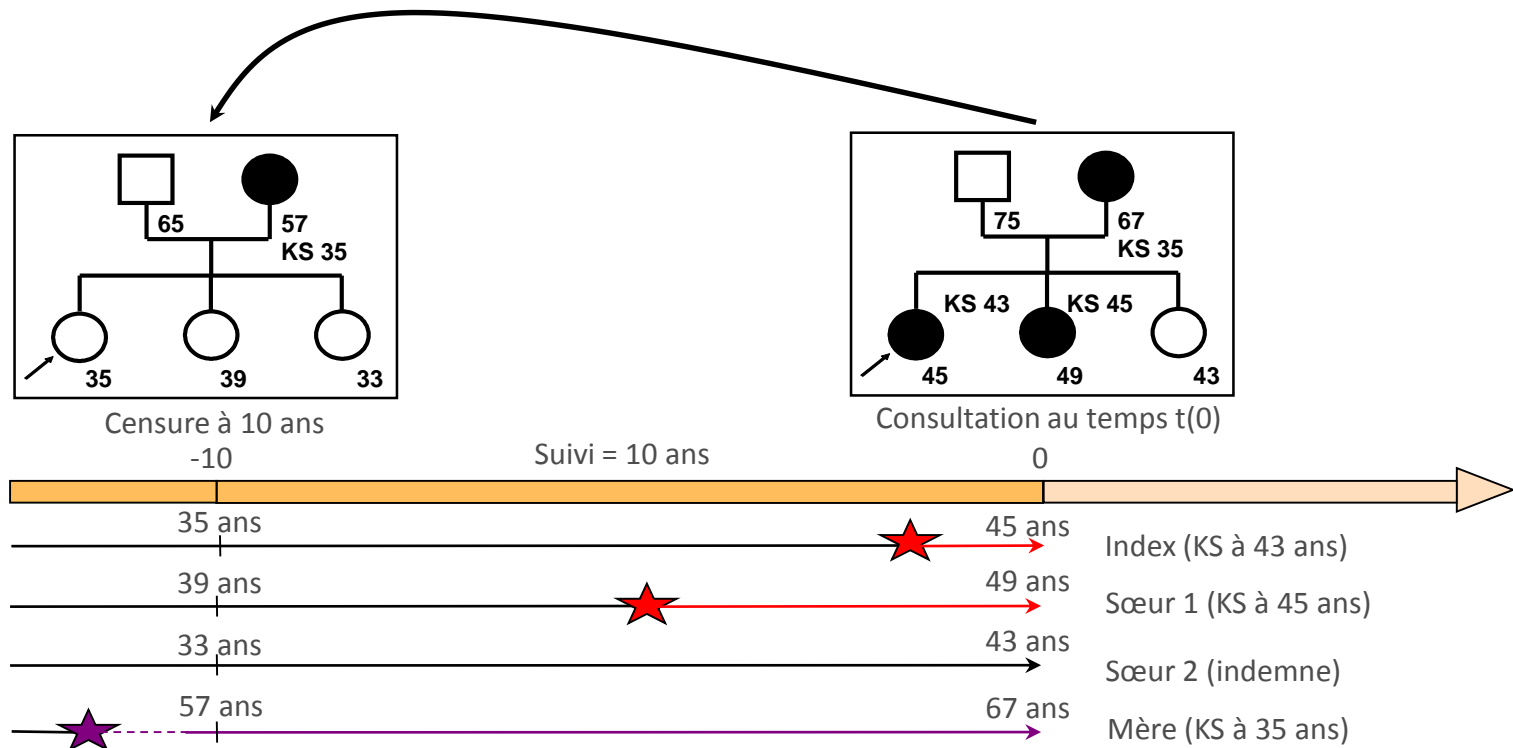


- Ces modèles devraient pouvoir permettre davantage de concordance
- Ces modèles doivent être prédictifs

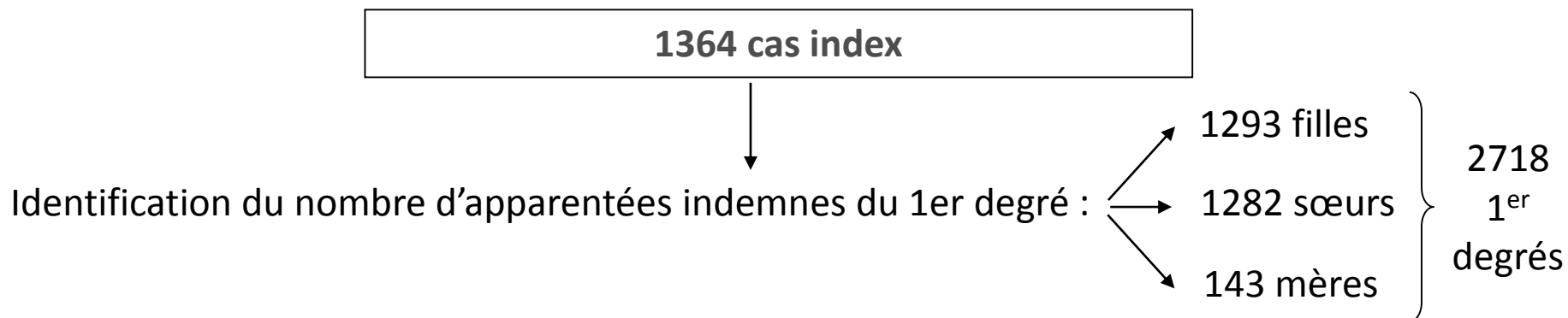
Evaluation du modèle BOADICEA

- Constitution de la cohorte de femmes à risque :

Base MIRAGE de l'IC → cohorte « pseudo-prospective » : censure des familles à 10 ans



Evaluation du modèle BOADICEA



Nombre de cancers observés (« pseudo-incidents ») :

	Familles « BRCA »	Familles « sans mutation »
Cancer du sein	130 (954 apparentées)	167 (1764 apparentées)
Cancer de l'ovaire	48 (954 apparentées)	16 (1764 apparentées)

Evaluation du modèle BOADICEA

1364 cas index



Calcul des risques de cancer du sein et de l'ovaire à 10 ans des 2718 apparentées indemnes de 1er degré **selon le modèle BOADICEA** (Collaboration équipe Antoniou)

Nombre de cancers « prédits » :

	Familles « BRCA »	Familles « sans mutation »
Cancer du sein	72.3 (954 apparentées)	55.9 (1764 apparentées)
Cancer de l'ovaire	21 (954 apparentées)	6 (954 apparentées)

Evaluation du modèle BOADICEA

- Les cancers du sein dans les familles mutées :

	Familles avec mutation des gènes <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i>					
	N Fam	O	P	O/P [IC 95%]	AUC [IC 95%]	
Tous	954	384	130	72.3	1.80 [1.50-2.13]	0.65 [0.61-0.70]
Porteurs	133	118	33	20.5	1.61 [1.11-2.26]	0.53 [0.43-0.64]
Non-porteurs	148	126	4	2.5	1.57 [0.42-4.02]	0.58 [0.23-0.93]

- Les cancers du sein dans les familles non-mutées :

	Famille sans mutation des gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>					
	N Fam	O	P	O/P [IC 95%]	AUC [IC 95%]	
Tous	1764	757	167	55.9	2.99 [2.55-3.47]	0.61 [0.57-0.65]

→ BOADICEA **sous-estime le risque de KS d'un x 2** dans les familles mutées et **d'un x 3** dans les familles sans mutation → **MAUVAISE CALIBRATION**

→ BOADICEA discrimine mieux que le hasard, mais → **MAUVAISE DISCRIMINATION**

Evaluation du modèle BOADICEA

- Les cancers de l'ovaire dans les familles mutées :

	Familles avec mutation des <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i>					
	N	Fam	O	P	O/P [95% IC]	AUC [95% IC]
Tous	954	384	48	21	2.28 [1.68-3.03]	0.73 [0.66-0.79]
Porteurs	133	118	5	5.6	0.89 [0.29-2.07]	0.80 [0.64-0.95]
Non-porteurs	148	126	0	0.3	-	-

- Les cancers de l'ovaire dans les familles non-mutées :

	Familles sans mutation des gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>					
	N	Fam	O	P	O/P [IC 95%]	AUC [IC 95%]
Tous	1764	757	16	6	2.67 [1.52-4.33]	0.71 [0.60-0.82]

→ BOADICEA **sous-estime le risque de KO d'un x 2** dans les familles mutées et **d'un x 3** dans les familles sans mutation → **MAUVAISE CALIBRATION**

→ **DISCRIMINATION ACCEPTABLE**

Conclusion

- Les femmes à risque de cancer du sein ou de l'ovaire sans mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* doivent bénéficier d'une prise en charge spécifique

→ Celle-ci est le plus souvent « centre-dépendante » et subjective
(non-satisfaisant)

- Les oncogénéticiens peuvent recourir à des modèles mathématiques pour homogénéiser leurs pratiques mais pas pour prédire un risque tumoral :

- Estimations concordantes des risques pour les modèles les plus récents

- Mais faible pouvoir de calibration et de discrimination (BOADICEA)

- Les modèles mathématiques doivent être améliorés car ils seront des outils indispensables aux consultations de génétique (familles sans mutations +++)

Merci pour votre attention !