

Chers collègues,

Voici le second numéro des news de l'oncogénétique. Cette année 2015 a permis d'entrevoir de nombreuses évolutions et innovations en oncogénétique. En effet, l'arrivée de thérapies ciblées pour les femmes porteuses de mutations germinales de BRCA (Olaparib®-voir le premier numéro des news de l'oncogénétique) et la reconnaissance de PALB2, en tant que gène diagnostique dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein, au même titre que BRCA 1 et 2, bousculent les lignes d'une pratique clinique relativement stable depuis de nombreuses années. Il va être nécessaire pour tous les acteurs du milieu de l'oncologie de suivre de près ces changements.

Nous allons organiser de nombreuses réunions dans les mois à venir afin de présenter et de discuter de ces changements. N'hésitez pas à venir nous rencontrer.

D'ici là, bonne lecture et à très bientôt.

Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, médecin coordonnateur et Jérémy SKRZYPSKI, chef de projet

FOCUS

LA FICHE ACTUALITÉS ET PRATIQUES DE LA HAS SUR LES MODALITÉS SPÉCIFIQUES DE DÉPISTAGE POUR LES FEMMES À HAUT RISQUE DE CANCER DU SEIN (NUMÉRO 60 - JUIN 2014)

HAS Actualités & Pratiques

FOCUS

Cancer du sein : modalités spécifiques de dépistage pour les femmes à haut risque

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme et celui responsable du plus grand nombre de décès. Pour les femmes à haut risque, la HAS a élaboré des recommandations sur le dépistage de ce cancer. Pour les femmes de 50 à 74 ans sans autre facteur de risque que l'âge, un programme national de dépistage organisé a été mis en place en 1994 et généralisé à l'ensemble du territoire en 2004. Elles bénéficient d'un examen clinique des seins et d'une mammographie de dépistage tous les 2 ans. Explications des docteurs Olivier Soemanis et Rosalyne Delaveyne.

Quelles sont les situations qui imposent des modalités spécifiques de dépistage du cancer du sein ?

Parmi l'ensemble des facteurs de risque de cancer du sein étudiés, quatre situations ont été identifiées pour lesquelles des modalités de dépistage spécifiques différentes du programme de dépistage organisé sont recommandées. En dehors des femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou 2 (recommandations de l'inca en cours d'actualisation sur cette situation), ce dépistage spécifique concerne les femmes qui ont un antécédent personnel de cancer du sein, de carcinome canalaire ou lobulaire *in situ* ou d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique, les femmes qui ont subi une irradiation thoracique médicale à haute dose (notamment dans le cadre du traitement d'une maladie de Hodgkin) et celles qui présentent certains antécédents familiaux de cancer du sein.

En cas d'antécédent de lésions mammaires, en quoi consiste la surveillance ?

Si la femme a eu un cancer du sein ou un carcinome canalaire *in situ*, un examen clinique doit être réalisé tous les 6 mois pendant les 2 ans qui suivent le fin du traitement puis tous les ans. Une mammographie annuelle unilatérale ou bilatérale doit aussi être effectuée, éventuellement suivie d'une échographie.

En cas d'antécédent d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire *in situ*, la réalisation d'une mammographie annuelle pendant 10 ans, en association éventuelle avec une échographie, est recommandée.

Si, au terme de cette période de 10 ans, la femme a 50 ans ou plus, elle est incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

Si, au terme de cette période de 10 ans, la femme a moins de 50 ans, une mammographie en association éventuelle avec une échographie lui sera proposée tous les 2 ans jusqu'à l'âge de 50 ans. La femme sera ensuite incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

En cas d'antécédent d'irradiation thoracique à haute dose, quels sont les examens préconisés ?

En cas d'antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose (pour maladie de Hodgkin), il est recommandé d'effectuer un examen clinique et une IRM tous les ans, à partir de 5 ans après la fin de l'irradiation (ou plus tôt à 30 ans pour l'examen clinique et 30 ans pour l'IRM). Et, en complément, une mammographie annuelle (une incidence oblique) et une éventuelle échographie sont recommandées.

En cas d'antécédent familial de cancer du sein, quelles sont les modalités de dépistage recommandées ?

En cas d'antécédent familial de cancer du sein avec score d'Estingier d'indication de la consultation d'oncogénétique ≥ 3 et en l'absence d'identification d'une mutation BRCA1 ou 2 dans la famille (ou en cas de recherche non réalisée), c'est à l'oncogénéticien d'évaluer le niveau de risque personnel de cancer du sein de la femme, au vu de son arbre généalogique et de son âge. Le risque peut être considéré comme élevé ou très élevé.

POUR EN SAVOIR PLUS

« Issues A12 et 20 - « Cancer du sein » (guides médecin et patient).
« Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage ».

Recevez gratuitement Actualités & Pratiques ABONNEZ-VOUS SUR LE WEBSITE DE LA HAS www.has-sante.fr

La HAS a édité des modalités spécifiques de dépistage du cancer du sein dans trois situations qui imposent une surveillance différente que celle du dépistage organisé, en dehors des femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou 2, qui font déjà l'objet de recommandations de surveillance spécifiques éditées par l'Inca :

- Les femmes qui ont un antécédent personnel de cancer du sein, de carcinome canalaire ou lobulaire *in situ* ou d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique
- Les femmes qui ont subi une irradiation thoracique médicale à haute dose (notamment dans le cadre du traitement d'une maladie de Hodgkin)
- Les femmes qui présentent certains antécédents familiaux de cancer du sein en l'absence d'identification d'une mutation BRCA1 ou 2 dans la famille (ou en cas de recherche non réalisée).

EN BREF !



Le National Comprehensive Cancer Network vient de mettre à jour ses recommandations sur le suivi des patients porteurs de mutations de gènes de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire. Ce groupe de travail recommande à présent d'associer systématiquement une IRM mammaire au suivi annuel des personnes prédisposées au cancer du sein et/ ou de l'ovaire porteur de mutations des gènes BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CDH1, PTEN, STK11, ATM, CHEK2. Ces données peuvent être précieuses pour nos RCP dans l'attente de recommandations Françaises.

Guidelines téléchargeable à l'adresse suivante après création d'un compte gratuitement : https://www.nccn.org/store/Login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf

ÉTUDES DE RECHERCHE NATIONALES COLLABORATIVES

L'équipe d'oncogénétique participe activement aux études GEMO et GENEPSO (identification de nouveaux gènes de prédisposition aux cancers du sein), COVAR (étude des variant des gènes BRCA1 & 2), LIFSCREEN (apport de l'IRM corps entier dans la surveillance des patients porteurs d'une mutation TP53) et OFELY (observatoire français du syndrome de lynch). Le point sur les inclusions sera transmis lors de la prochaine newsletter.

Très prochainement, nous allons participer à une nouvelle étude mise en place par le Pr Robert BENAMOUZIG (APHP) : Évaluation de l'effet d'une chimioprévention quotidienne par aspirine à faible dose sur la récurrence des adénomes colorectaux chez des patients atteints de syndrome de Lynch.

La fiche complète est téléchargeable sur www.has-sante.fr

>> FOCUS

En revanche en cas de mutation BRCA 1 ou 2 identifiée au sein de la famille mais non retrouvée chez la femme, aucun dépistage spécifique n'est recommandé.

Quid du suivi en cas de risque élevé ?
En cas de risque très élevé, il est recommandé de proposer aux femmes atteintes de cancer du sein (ou de l'ovaire), à leurs apparentées au premier degré et à leurs nièces par un frère, une surveillance mammaire identique à celle réalisée chez les femmes ayant une mutation des gènes BRCA 1 ou 2. La recommandation de l'Inca pour cette prise en charge est en cours de modification. Jusqu'à ce qu'elle soit actualisée, les modalités de suivi prévoient :
• à partir de l'âge de 20 ans, une surveillance clinique tous les 6 mois ;
• à partir de l'âge de 30 ans, un suivi annuel par imagerie mammaire (examen par IRM et mammographie ± échographie en cas de seins denses sur une période de 2 mois maximum). Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont discutées au cas par cas.

Quid du suivi en cas de risque élevé ?
En cas de risque élevé, il convient de commencer la surveillance radiologique 5 ans avant l'âge du diagnostic de cancer ou son chez l'apparentée la plus jeune (apparentée au premier degré ou nièce par un frère). Les modalités de cette surveillance sont modulées selon l'âge de la patiente.
Elles prévoient :
• à partir de l'âge de 20 ans, un examen clinique annuel ;
• avant l'âge de 50 ans (et au plus tôt à partir de 40 ans), une mammographie annuelle (en association éventuelle avec une échographie mammaire). Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce (avec IRM mammaire éventuelle) sont discutées au cas par cas ;
• à partir de 50 ans, une mammographie, en association éventuelle avec une échographie mammaire, est proposée tous les 2 ans (c'est-à-dire participation au programme national de dépistage organisé). ■

Cancer du sein : modalités de dépistage en fonction du risque

Situations ne nécessitant pas de dépistage
Femmes âgées de moins de 60 ans dans les situations suivantes :
• absence de type 2 ;
• absence de facteurs de risque justifiant un dépistage spécifique.
Examens clinique mammaire annuel à partir de l'âge de 30 ans.
Pas de dépistage mammographique.

Situations justifiant d'un dépistage organisé
Femmes âgées de 50 à 74 ans. Même dans les situations suivantes :
• mutation de type 2 ;
• présence de facteurs de risque justifiant un dépistage spécifique.
Inclusion à la participation au programme national de dépistage organisé :
• examen clinique annuel ;
• mammographie tous les 2 ans ;
• échographie.

Situations justifiant d'un dépistage spécifique
Femmes âgées de 20 ans et plus. Dans les situations suivantes :
• antécédents personnels de cancer du sein ou de cancer ovarien ;
• antécédents personnels de hyperplasie atypique des lobules ;
• antécédents personnels de cancer du col utérin ;
• antécédents personnels de cancer du sein avant 50 ans ;
• mutation des gènes BRCA 1 et 2 identifiée.
Consultation d'oncogénétique en cas de type d'Engergest 2-3. Modalités de dépistage spécifiques en fonction du niveau de risque et du niveau de risque (voir au très élevé).

Les mutations BRCA1 et BRCA2
Le 2 est le mode d'omission autosomique dominant.

* Lignes non exhaustives.
** Breast Imaging Reporting and Data System : classification internationale établie par l'American College of Radiology (ACR). Les images mammographiques sont classées en catégories d'ACR en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique.
Éditeur : Institut National de Santé – 2, avenue du Stade-de-France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX – TEL : 01 55 93 70 00 – www.has-sante.fr – Directeur de la publication : P Jean-Luc Harousseau – Comité éditorial : P Jean-Michel Chabot, Anicla Fontaine, D Chloé Guenka, D Michel Laurence, Thomas Le Lubre, Dominique Maigne, Christiane Ravetto, D Jean-Pierre Sève, D René Sève, D Jean-François Thévoz – Conception-rédaction : Arlette Fontaine – Réalisation maquette : Valérie Combe – Dépôt légal : Juin 2014 – ISSN : 1958-9258.

Nous nous intéresserons ici à ce dernier groupe. Une réunion de concertation d'oncogénétique déterminera si la famille répond à des critères de risque élevé ou très élevé.

En cas de risque très élevé, il est recommandé de proposer aux femmes atteintes de cancer du sein (ou de l'ovaire), à leurs apparentées au premier degré et à leurs nièces par un frère, une surveillance mammaire identique à celle réalisée chez les femmes ayant une mutation des gènes BRCA1 ou 2, c'est à dire.

• à partir de l'âge de 20 ans, une surveillance clinique tous les 6 mois ;

• à partir de l'âge de 30 ans, un suivi annuel par imagerie mammaire (examen par IRM et mammographie ± échographie en cas de seins denses sur une période de 2 mois maximum).

Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont discutées au cas par cas, en particulier en cas de cancer du sein avant l'âge de 30 ans dans une famille.

En cas de risque élevé, il convient de commencer la surveillance radiologique 5 ans avant l'âge du diagnostic de cancer du sein chez l'apparentée la plus jeune (apparentée au premier degré ou nièce par un frère). Les modalités de cette surveillance sont modulées selon l'âge de la patiente.

Elles prévoient :

- à partir de l'âge de 20 ans, un examen clinique annuel ;
- avant l'âge de 50 ans (et au plus tôt à partir de 40 ans), une mammographie annuelle (en association éventuelle avec une échographie mammaire). Les situations justifiant d'un suivi radiologique plus précoce (avec IRM mammaire éventuelle) sont discutées au cas par cas ;
- à partir de 50 ans, une mammographie, en association éventuelle avec une échographie mammaire, est proposée tous les 2 ans (c'est-à-dire participation au programme de dépistage organisé).

À noter que la proposition de revenir à un dépistage organisé après 50 ans chez les femmes identifiées à haut risque interroge les oncogénéticiens, car le risque de cancer du sein augmente avec l'âge, et il ne paraît pas forcément logique de relâcher la surveillance à partir de cet âge, ce d'autant plus que de nombreux gènes de prédisposition génétique au cancer restent à découvrir.

COMMENT DÉTERMINER LE RISQUE DE CANCERS DU SEIN ET DE L'OVAIRE CHEZ UNE PERSONNE SANS MUTATION CLAIREMENT IDENTIFIÉE ?

par Amandine Baurand
(conseillère en Génétique)



Lorsqu'une mutation au sein de l'un des gènes BRCA est retrouvée chez une personne, ses risques de présenter des cancers du sein et de l'ovaire sont connus et les recommandations de surveillance sont claires.

Lorsqu'aucune mutation n'est clairement identifiée, toutes les prédispositions génétiques aux cancers n'étant pas connues à ce jour, une surveillance plus soutenue que la population générale doit cependant être retenue. Cette surveillance est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire d'oncogénétique gynécologique en fonction de l'arbre généalogique, de l'âge de la patiente mais également en fonction du risque résiduel pour cette personne de présenter un cancer du sein ou de l'ovaire malgré des analyses génétiques négatives.

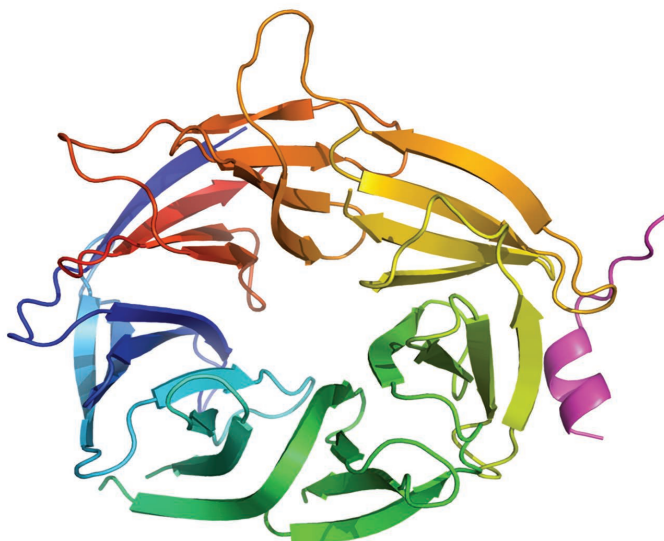
Ce risque peut être évalué grâce à différentes méthodes et notamment différents modèles de calcul de risque : Gail, Claus, BRCAPRO, BODICEA, IBIS, ... L'utilisation de ces logiciels nécessite une formation acquise par les conseillers en génétique.

(SUITE PAGE SUIVANTE)

COMMUNIQUÉ DE PRESSE DU GROUPE GÉNÉTIQUE ET CANCER



Lors de la réunion praticiens du GGC - UNICANCER Genetics - du 6 juillet 2015, l'assemblée s'est prononcée à l'unanimité pour la reconnaissance du gène PALB2 comme gène diagnostique des prédispositions héréditaires au cancer du sein et l'a classé dans la catégorie des gènes à très haut risque.



En conséquence, les femmes porteuses d'une mutation délétère du gène PALB2 seront prises en charge pour le risque mammaire selon des modalités de dépistage et de prévention identiques à celles porteuses d'une mutation du gène BRCA2. En revanche et dans l'attente de données complémentaires, il a été décidé de prendre en charge les femmes non porteuses de la mutation du gène PALB2 identifiée dans la famille (test ciblé) selon les modalités définies par la HAS dans le groupe à risque élevé de cancer du sein.

Pour rappel : dépistage débuté 5 ans avant l'âge du cas de cancer du sein le plus jeune dans la famille et au plus tôt à 40 ans, par mammographie +/- échographie annuelles jusqu'à 50 ans puis tous les 2 ans dans le cadre du dépistage organisé sur invitation ; cette surveillance étant réservée aux femmes apparentées au premier degré ou au second degré par un homme à une femme atteinte de cancer du sein (ou ovaire) dans la famille.

Pour les laboratoires travaillant déjà en panel, il a été décidé d'introduire le gène PALB2 dans le panel des gènes diagnostiques « syndrome sein-ovaire » analysé en NGS. Pour les autres laboratoires, l'analyse du gène ne sera pas réalisée en méthode Sanger mais le gène PALB2 sera introduit d'emblée dans le panel diagnostique lors de sa mise en place.

En pratique pour les patients de Bourgogne

Le gène PALB2 est compris dans le panel utilisé pour la recherche de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, qui a remplacé l'analyse des seuls gènes BRCA1 et BRCA2 depuis Septembre 2013. Les données des 457 premières patientes ont été analysées en ce sens et 4 mutations pathogènes ont été mises en évidence au sein de ce gène. Ces recommandations vont permettre de proposer à ces familles une surveillance homogène en France.

Même s'il n'y a pas à ce jour de logiciel standard recommandé, le score BOADICEA est largement utilisé et permet d'évaluer le risque de cancer du sein et de l'ovaire en fonction de l'âge. C'est le logiciel qui est utilisé au sein de la consultation d'Oncogénétique de Bourgogne.

Pour chaque personne ayant un arbre généalogique évocateur d'un très haut risque de prédisposition génétique au cancer du sein et de l'ovaire et finalement une analyse génétique BRCA négative, un calcul de risque par le logiciel BOADICEA est réalisé. Ce calcul va permettre de distinguer les personnes avec un risque élevé versus les personnes ayant un risque très élevé, et pourra, nous orienter dans la discussion des recommandations de surveillance (voir encadré).

En cas de risque résiduel de cancer du sein supérieur à 20 % à 80 ans et/ou de risque résiduel de cancer de l'ovaire supérieur à 3 % à 80 ans évalué par le logiciel BOADICEA, la personne sera placée dans le groupe à risque très élevé. Dans le cas contraire, elle sera considérée comme à risque élevé.

PREMIER RETOUR D'EXPÉRIENCE

SUR L'UTILISATION D'UN PANEL DE GÈNES À VISÉE DIAGNOSTIC EN SÉQUENÇAGE HAUT DÉBIT.

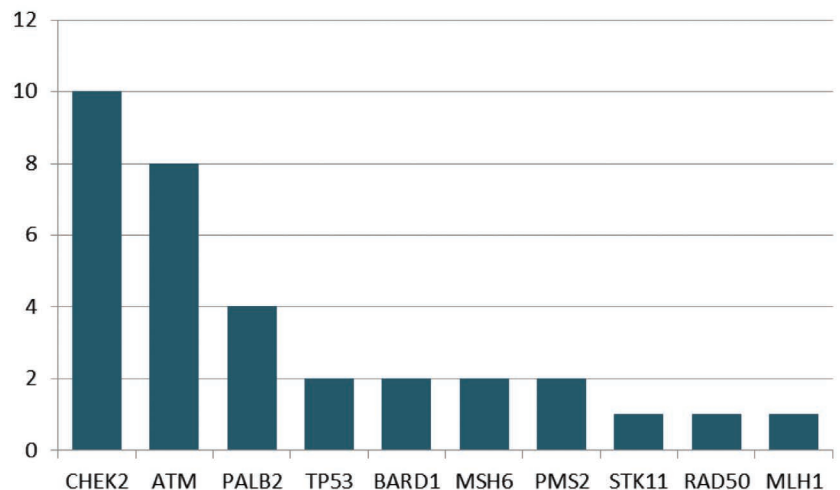


Depuis septembre 2013, le laboratoire du CGFL réalise le diagnostic des mutations de gène de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire par NGS. Le panel de gènes utilisé comprend 25 gènes dont 22 gènes associés à des prédispositions au cancer du sein et de l'ovaire (ATM, BARD1, BRCA 1 et 2, BRIP1, CHEK2, PALB2, RAD51C, TP53, PTEN, RAD50, MRE11, MLH1,

MSH2, MSH6, PMS2). L'analyse systématique des données issues du séquençage consécutif de 457 patientes a permis de mettre en évidence 37 mutations délétères de BRCA1/2 soit environ 8 % des patientes.

L'analyse du panel de gènes a permis de mettre en évidence 33 mutations délétères supplémentaires dont 4 mutations de PALB2, considéré désormais comme un gène de prédisposition à forte pénétrance. Parmi les autres mutations les plus fréquemment retrouvées, citons 10 mutations pathogènes du gène CHEK2 et 8 mutations du gène ATM.

L'ensemble de ces données permettent d'augmenter le diagnostic et par conséquent le conseil génétique associé pour les patientes et leurs proches de 8 % à 15 %. Il n'est pas encore clair si la présence de mutations au sein des gènes MMR doit être considérée comme une donnée incidente, ou si, comme une littérature récente semble le suggérer, ces gènes pourraient être des facteurs de prédisposition plus modérés au cancer du sein. La généralisation de l'utilisation des panels avec l'arrivée du NGS devrait ainsi permettre de mieux définir ou redéfinir la pathogénicité de certaines mutations et la pénétrance de certains gènes.



Comité de rédaction : Laurence FAIVRE, Jérémy SKRZYPSKI, Amandine BAURAND, Caroline JACQUOT

AGENDA

Notre équipe organise le **28 septembre 2015** à l'hôpital Brabois de Vandoeuvre les Nancy le **1^{er} workshop interrégional sur le séquençage haut débit et l'oncogénétique, en collaboration avec le Cancéropôle Grand Est. Nous recevrons à cette occasion le Dr Dominique Vaur, responsable du laboratoire de biologie clinique et oncologique du Centre Baclesse de Caen.**

Le 10 octobre 2015, la réunion annuelle d'information de l'association HNPCC Lynch se déroulera à Dijon à l'UFR des sciences de la santé.

Le 05 novembre 2015, nous organisons en partenariat avec le laboratoire AstraZeneca une soirée d'information sur les dernières innovations thérapeutiques dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.