

Prise en charge multidisciplinaire de la
prédisposition héréditaire au cancer du sein

Femmes mutées BRCA1/2 :
Surveillance versus chirurgie de
réduction du risque

Dr Odile Cohen-Haguenauer

Réseau « Sein à risque APHP »

Hôpital Saint-Louis : 01 42 49 94 03

odile.cohen-haguenauer@sls.aphp.fr

Risque cumulé jusqu' à l' âge de 70 ans de cancer du sein et de l' ovaire en cas de mutation de *BRCA1* ou de *BRCA2*

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

Antoniou AC et al, Am J Human Genet 2003
Chen and Parmigiani, JCO 2007

Critères d'orientation vers une consultation d'oncogénétique

Éléments d'orientation

- Présence de plusieurs cas de cancers du sein dans une même famille
 - Même branche (paternelle ou maternelle)
- Précocité de survenue du cancer du sein
 - 40 ans ou moins
- Diagnostic d'un second cancer sur le sein controlatéral et/ou cancer multifocal
 - Orienter les étapes ultérieures d'identification d'anomalies moléculaires responsables
- Présence d'un cancer de l'ovaire
- Survenue d'un cancer du sein chez l'homme

Éléments d'orientation

Systeme
de scores familiaux
d'orientation

***ATTENTION : Calculé dans
une seule branche parentale***

“Eisinger” family score: orientation

Situation:

Weight

- BRCA mutation identified in family 5
- Woman breast cancer < 30 years 4
- Woman breast cancer 30-40 years 3
- Woman breast cancer 40-50 years 2
- Woman breast cancer 50-70 years 1
- Man Breast cancer 4
- Ovarian cancer 3

Indication: >5: excellent; 3-4: indication possible; <2: weak interest

Systeme de score : score d' Eisinger

Indicateurs selon le seuil pour le score d'Eisinger

•Seuil de 4

- Sensibilité 77%
- VPP 11%
- Spécificité 82%

•Seuil de 5

- Sensibilité 66%
- VPP 18%
- Spécificité 91%

Bonaïti B et al, Bull Cancer 2011;98(7):779-795

« Manchester » Family score

Evans DG, J Med Genet, 2004 & 2005

- Woman breast cancer < 30 years 11
- Woman breast cancer 30-39 years 8
- Woman breast cancer 40-49 years 6
- Woman breast cancer 50-59:2, >60: 2
- Man Breast cancer > 60: 10, <60: 13
- Ovarian cancer > 60: 10, <60: 13
- Prostate cancer > 60: 1, <60: 2
- Pancreas cancer 1

Indication: either 20 (or 16) in total

Tests Moléculaires BRCA1 & 2 Et au-delà

Encadrés par les lois de Bioéthique

Critères de l'expertise collective de 1998

Critères familiaux d'indication au test:

- ≥ 3 cas de cancers du sein diagnostiqués chez apparentés au premier ou au second degré, appartenant à même branche parentale (quels que soient les âges au diagnostic)
- 2 cas de cancers du sein diagnostiqués chez apparentés au premier degré ou second degré passant par un homme, dont :
 - 1 cas avant 40 ans, ou
 - 1 cas masculin
- 1 cas de cancer de l'ovaire et 1 cas de cancer du sein diagnostiqués chez apparentés au premier degré ou second degré passant par un homme (quels que soient les âges au diagnostic)

Sensibilité 64%, VPP 14%, spécificité 88%

Inserm-FNCLCC. Risques héréditaires de cancer du sein et de l'ovaire : quelle prise en charge ? Paris: Editions Inserm 1998

Extension des critères

Critères familiaux :

- Au moins 2 cas de cancer du sein ou ovaire, quel que soit l'âge
- et au moins un cas de **cancer du pancréas**
- chez un apparenté du 1^{er} ou du 2^e degré.

Critères individuels:

- Cancer de l'ovaire < 61 ans
- Cancer du sein isolé < 36 ans
- Cancer du sein triple négatif (RE-, RP-, Her2-) <51 ans
- Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge

» *Sensibilité 77%, VPP 11%, spécificité 82%*

» *mais augmentation de 49% du nombre de tests...*

Bonaïti B et al, Bull Cancer 2011;98(7):779-795

Programme Personnalisé de
Suivi (PPS)

&

Démarche Nationale INCa
Maillage de réseaux dont
Sein À Risque APHP

Base de données Sein à risque APHP

Patientes porteuses de mutations

Gérée sur logiciel MediFirst-Genetics

Confidentialité +++



HOPITAL SAINT-LOUIS
1, Avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS CEDEX 10
Standard : 01 42 49 49 49
International : 33 1 42 49 49 49

Policlinique Onco-Hématologique
Centre des Maladies du Sein
Docteur Marc ESPIE
Responsable

Oncologie médicale
Professeur Stéphane CULINE

ONCOGÉNÉTIQUE
Docteur O. COHEN-HAGUENAUER
Responsable
odile.cohen-haguenuer@sls.aphp.fr
Fax : 01 42 49 94 64

F.F. de Conseiller en génétique
Aurélien PALMYRE
Tél: 01 42 49 45 93
Fax: 01 42 38 52 68
aurelien.palmyre@sls.aphp.fr

Secrétariat oncogénétique
Anne CONAN-FRAYSSE
Tél : 01 42 49 47 98
Fax : 01 42 49 44 73
anne.conan-fraysse@sls.aphp.fr

Ingénieur Réseau FAR-APHP
Caroline Duros
caroline.duros@sls.aphp.fr

Médecins
Professeur M. MARTY
Docteur S. BONFILS
Docteur E. BOURSTYN
Docteur F. CALVO
Docteur P. CHARVERIAT
Docteur C. CUVIER
Docteur S. FRANK
Docteur S. GIACCHETTI
Docteur H. HOCINI
Docteur I. KLOSS
Docteur M. LALLOUM
Docteur F. PERRET
Docteur L. TEIXEIRA
Docteur B. TOURNANT

Psychiatre
Docteur M. FAFOUTI

Rendez vous de consultation
01 42 49 42 62

Psychologues
K. MEBRAK
D. YOUSFI CANO
01 42 49 44 32

Cadre Supérieur Infirmier
M. RANDRIAMALALA
01 42 49 97 08

Assistante Sociale
01 42 49 93 08



PROGRAMME PERSONNALISÉ DE SUIVI Syndrome Sein/ ovaire

Nom :

Prénom :

Date de Naissance :

Type de risque :

Date d'établissement du programme :

SURVEILLANCE/ DÉPISTAGE	Fréquence	Date prochain examen
Au niveau mammaire		
Examen clinique mammaire	Semestrielle	
IRM mammaire en seconde semaine de cycle	Annuelle	
Mammographie numérisée dans une même période de deux mois que l'IRM +/- échographie	Annuelle	
Au niveau ovarien		
Echographie pelvienne	Annuelle	
Facultatif : Ca 125	Annuelle	
Discuter d'une chirurgie de réduction du risque		
Annexectomie bilatérale à partir de (année) (en fonction de la fiche et de l'histoire familiale)		
Mastectomie à partir (année)		
Un bilan complet est nécessaire avant toute grossesse		

Ce programme personnalisé de suivi sera adapté en fonction des résultats des examens, de l'évolution de votre histoire familiale, et de l'amélioration des connaissances scientifiques.

Le cas échéant, Il ne remplace pas la surveillance mise en place après un cancer mais vient en complément de celle-ci.

Dr Odile Cohen-Haguenuer
Responsable des consultations d'oncogénétique
MCU-PH de Cancérologie-1^{ère} classe

Recommandations de prise en charge INCa

- Expertise collective de l'INSERM et de la FNCLCC
 - *Annals of Oncology* 1998;9:939-950
- Mise à jour en 2004
 - *Eisinger F et al., Bull Cancer* 2004;91(3):219
- Recommandations INCa 2009
 - www.e-cancer.fr
 - Prise en charge en cas de mutation BRCA1/2
 - Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique

Odile Coben-Haguenaer : SOM, CMS, Hôpital Saint-Louis

TRAITEMENTS, SOINS ET INNOVATION

AVRIL 2009

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 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'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 annexeomie 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 Bonatti, Pr Dominique Bonneau, Pr Marc Delpéch, Pr Jean-Pierre Lefranc, Dr Catherine Noguès, Pr Jean-Christophe Saurin, Dr Anne Tardivon, Pr François Thépot

www.e-cancer.fr



Quel dépistage : annuel

Seins

- Dès 30 ans ou 5 a < K le + précoce
- Examen clinique
- Femme jeune IRM haute résolution
- Moins de deux mois post-IRM :
Mammographie oblique externe (avant 35 ans) ou double incidence ± Echographie
- *Pb : défaut sensibilité*

Ovaires

- écho pelvienne/endovaginale : sensibilité ?

Recommandations prise en charge

Eisinger et al, Bull Cancer 2004 91(3): 219-37

- Actualisation recommandations expertise INSERM/FNCLCC 1998
- Place importante chirurgie prophylactique

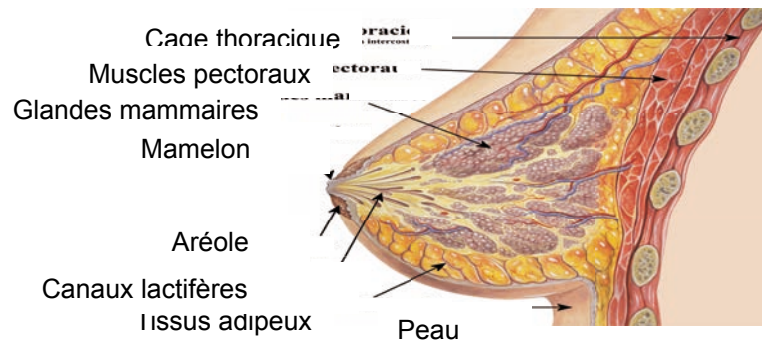
Réactualisation : valeur de l'IRM

- INCa: novembre 2009
- Recommandations St-Paul de Vence 2007-13
- En cours : révision INCa 2009
- HAS en l'absence de mutation
- Reco FAR : réseau sein à risque APHP

Les différents types de mastectomie préventive

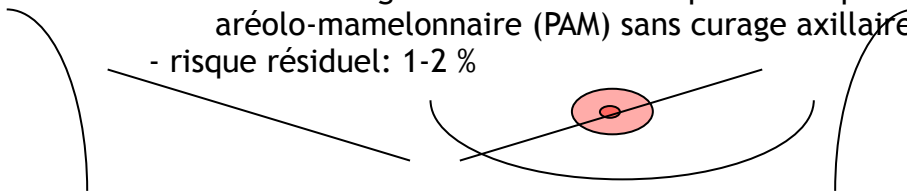
Note importante : les informations précises et de référence concernant ces interventions délicates relèvent d'une consultation avec un spécialiste de chirurgie plastique et reconstructrice. Les schémas qui figurent ici sont transmis en réponse à une demande, à titre indicatif et de façon informelle, à l'occasion d'un rendu de résultat d'oncogénétique, conjointement aux recommandations de suivi personnalisé clinique et d'imagerie spécialisée annuelle indispensables.

Dr Odile Cohen-Haguener, OncoGénétique, Hôpital Saint-Louis, RV: 01 42 49 42 62 ; secret : x 47 98



Mastectomie radicale :

- ablation de la glande mammaire emportant la peau et la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) sans curage axillaire
- risque résiduel: 1-2 %



Reconstruction par prothèse mammaire, lambeau dorsal ou lambeau abdominal (DIEP) associée à une reconstruction de la PAM (aréole + mamelon)

Mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM :

- ablation de la glande mammaire
- conservation de la peau et de la PAM
- risque résiduel: 5-7 %



Reconstruction par prothèse mammaire

Mastectomie avec conservation de l'étui cutané sans la PAM :

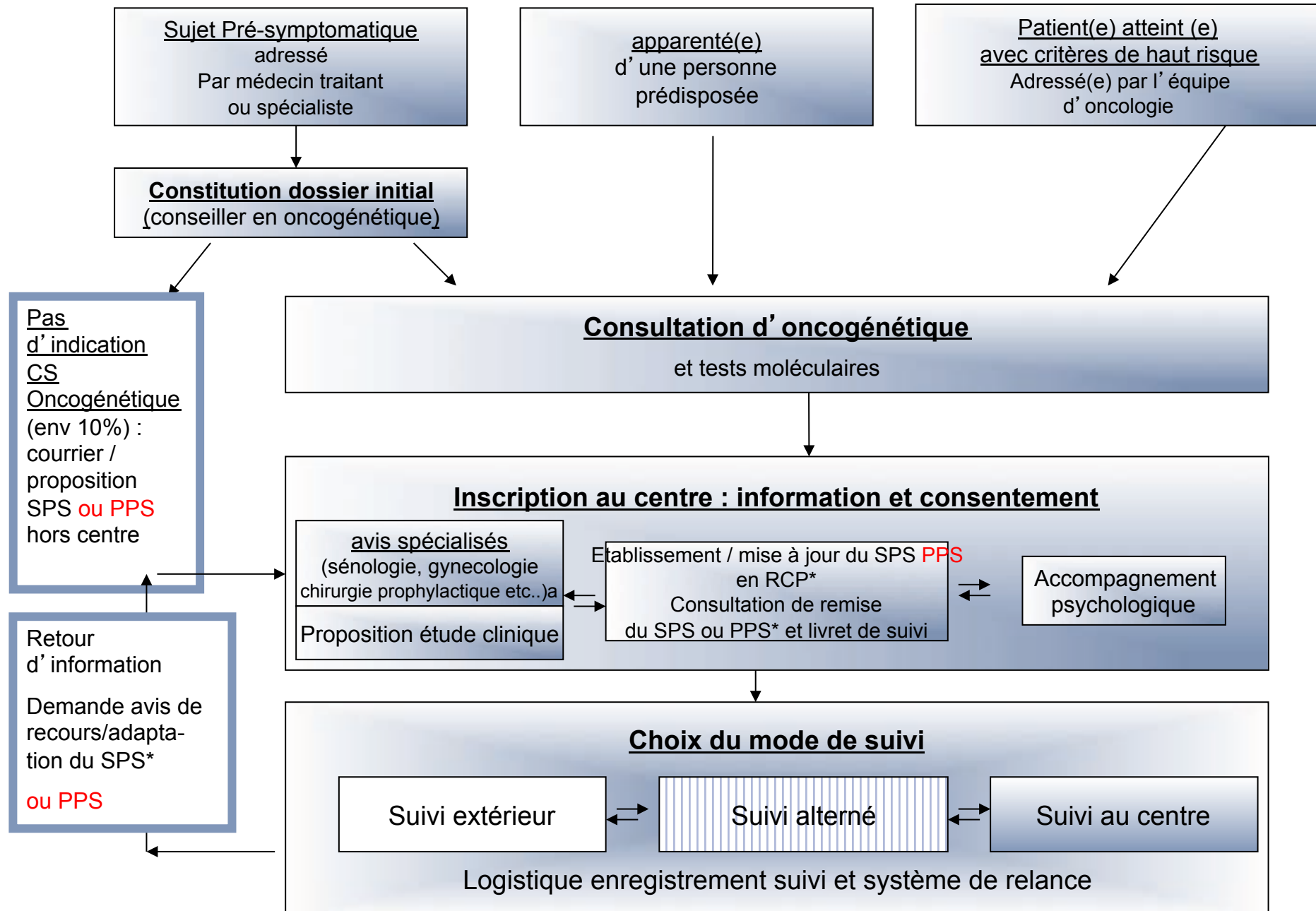
- ablation de la glande mammaire et de la plaque aréolo-mamelonnaire
- conservation de la peau
- risque résiduel: 2-5 %



Reconstruction par prothèse mammaire, puis de l'aréole par tatouage bilatéral ou greffe de peau autologue, et du mamelon par greffe d'une partie du mamelon controlatéral ou enroulement d'un petit lambeau cutanéograsseux local

Pour info, Mastectomie radicale modifiée de Patey : uniquement en cas de cancer avéré, ablation glandes mammaires, curage des ganglions lymphatiques du creux axillaire, conservation muscle grand pectoral

Parcours du patient et PPS: recrutement prospectif centre APHP Sein héréditaire



* SPS : ou PPS = terminologie INCa schéma personnalisé de suivi, RCP: réunion de concertation pluridisciplinaire

Centre des Maladies du Sein, Oncologie Médicale, Hôpital Saint-Louis

Coordination

Oncologie

Stéphane CULINE Marc ESPIÉ

Sénologie

Marc ESPIÉ

Génétique

Odile COHEN-HAGUENAUER

Chirurgie

M. MIMOUN M. REVOL E. SARFATI

Anatomo-pathologie

Anne de ROQUANCOURT

Psychiatre

M. Fafouti

Psychologues

D. Cano N. Espié K Mebrak

Radiologie

Marcela Albiter C de Bazelaire