

Introduction

Parcours du patient en oncogénétique et recommandations de suivi

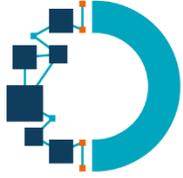
Jeudi 27 avril 2023

Domaine Le Poudrier – Limoges

Dr Laurence VENAT, CHU Limoges

PREDISPOSITIONS HEREDITAIRES AU CANCER : RECOMMANDATIONS DE SUIVI

Exemples des syndromes sein/ovaire, Lynch et Polyposes



Programme

19H30 – INTRODUCTION

PARCOURS DU PATIENT EN ONCOGENETIQUE ET RECOMMANDATIONS DE SUIVI

Dr Laurence VENAT, Oncologue médicale (CHU Limoges)

Modération :

Dr Charlotte FAYEMENDY, Chirurgien sénologue (CH Saint-Junien)

Dr Maxime LEGROS, Chirurgien gynécologue (Polyclinique Limoges)

19H40 – CONSEILLERE EN GENETIQUE : METIER ET NOUVELLES MISSIONS

Mme Maroussia VANDAME-HESSER, Conseillère en génétique (CHU Limoges)

20H00 – MODALITES DE SUIVI ET RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE

- Suivi radio-sénologique dans la prédisposition héréditaire au cancer du sein
Dr Alexandru CEUCA-URMA, Radiologue (CHU Limoges)
- Suivi dans les prédispositions héréditaires aux cancers digestifs et aux polyposes
Dr Sophie GEYL, Hépato-gastro-entérologue (CHU Limoges)

21H00 – DISPOSITIF DE SUIVI EN AQUITAINE & LIMOUSIN

Dr Véronique BOUSSER, Médecin coordonnateur (Onco-Nouvelle-Aquitaine)

21H20 – CONCLUSION

Dr Laurence VENAT, Oncologue médicale (CHU Limoges)

DE 21H30 A 22H30 – BUFFET DINATOIRE ET VISITE DES STANDS DES PARTENAIRES



Avec le soutien de nos partenaires

AstraZeneca 

 Bristol Myers Squibb™



Lilly



 NOVARTIS



SANDOZ A Novartis
Division



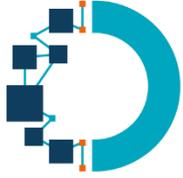
Liens d'intérêts

- Inscriptions aux congrès
- Formations, Boards
 - Gilead, Novartis, Ipsen, Astra Zeneca, PFIZER



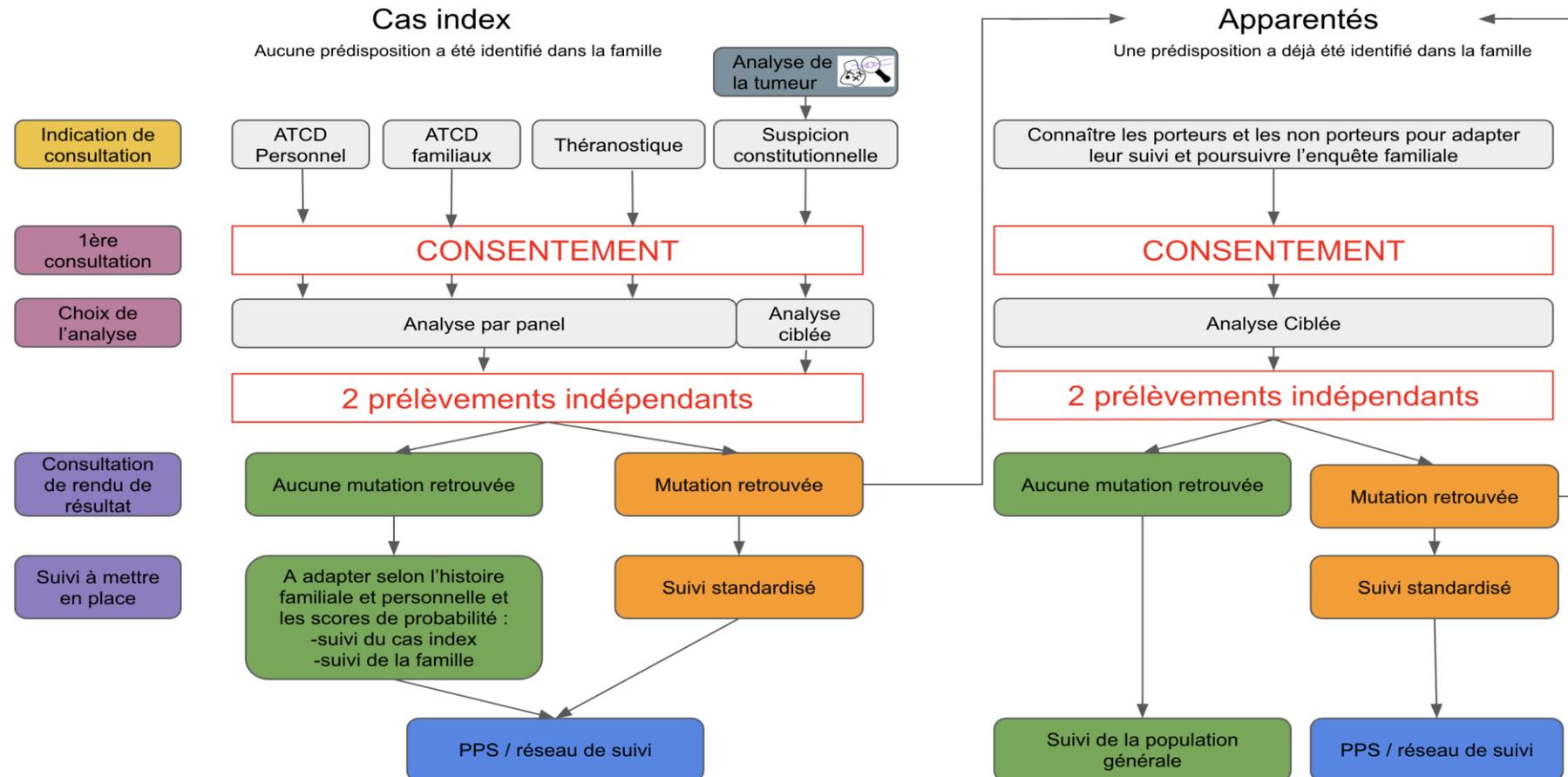
Introduction

- 5 à 10% des cancers s'inscrivent dans le cadre de syndromes héréditaires résultant de prédispositions liées à un gène majeur
 - Médecine prédictive à partir d'une histoire clinique
- A l'ère du séquençage de l'ADN à haut débit somatique ou constitutionnelle, l'histoire familiale demeure une information médicale essentielle pour l'identification des formes héréditaires.
 - Parcours somatique-constitutionnel à partir des analyses moléculaires
- De nouveaux défis pour les cliniciens concernés par l'oncologie prédictive.
 - Indications théranostiques et PARPI
- Conformément aux directives légales en vigueur, une analyse génétique constitutionnelle ne se conçoit que dans le cadre d'une démarche en oncogénétique



Résumé du parcours de soin en oncogénétique

Guide de la consultation oncogénétique de l'INCa





Les enjeux de la cs oncogénétique

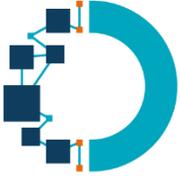
Une histoire clinique

- Le patient: l'âge et le sexe
- La tumeur: type histologique particulier, phénotype tumoral et génétique somatique
- La famille: nombre de cas anormalement élevé dans une même branche parentale

EN CHIFFRES

5%

des cancers environ sont liés à des mutations génétiques pouvant se transmettre de manière héréditaire dans les familles.



Les enjeux de la démarche génétique

Oncothéranostique

Parfois c'est urgent

- Impact sur la chirurgie
 - Tumorectomie vs mastectomie
- Contre indication à la RT si évitable
 - P53 muté

Indications de PARPi

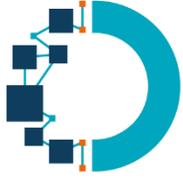
Cancers de l'ovaire quand somatique impossible

Cancers du sein M+

Cancers du sein précoce haut risque (Olympia)

Cancers de la prostate M+HR

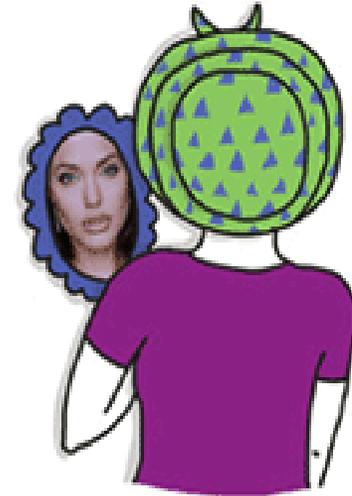
Cancers du pancréas



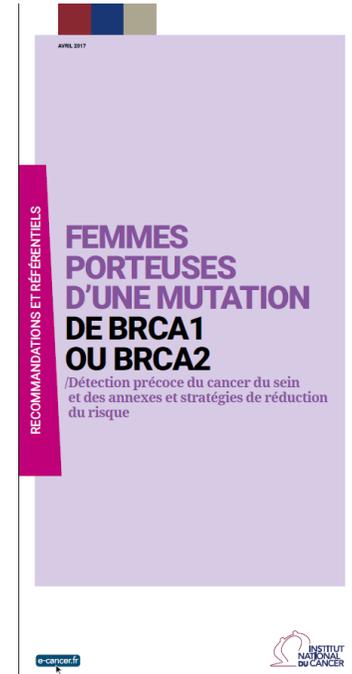
Les enjeux de la démarche génétique

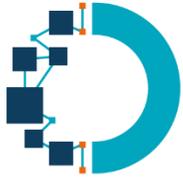
Après l'arrivée des PARPI: Médecine personnalisée

- Identifier rapidement les tumeurs et/ou les patients susceptibles de répondre au traitement
 - Tests théranostiques et circuits courts
- Informer les patients de l'impact potentiel de l'identification d'une mutation constitutionnelle sur leur prise en charge autre que thérapeutique et sur celle de leurs apparentés

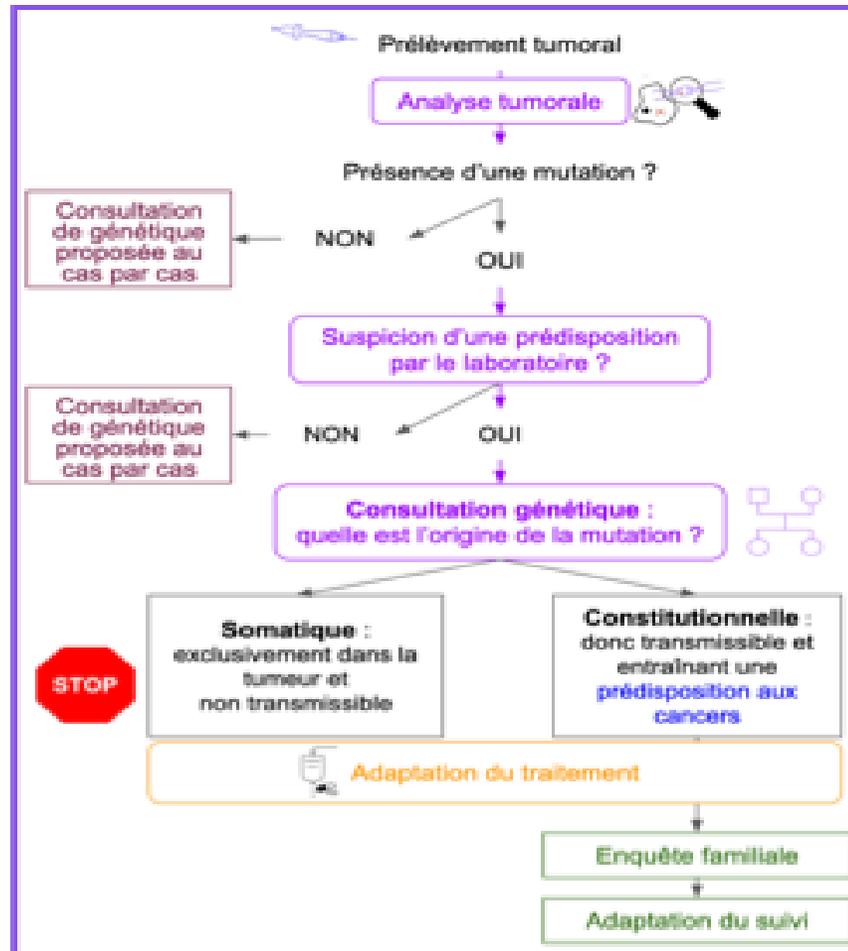


Aujourd'hui j'ai rendez-vous avec la généticienne. Aujourd'hui je vais savoir si je suis comme Angelina.





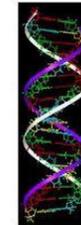
Parcours somatique constitutionnel





Risque de cancers chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA

Altération génétique constitutionnelle de :	BRCA1	BRCA2
Risque de cancer du sein avant 70 ans :	51 à 75 %	33 à 54 %
Risque de cancer de l'ovaire avant 70 ans :	22 à 51 %	4 à 18 %
Risque de cancer du sein avant 45 ans :	25 à 40 %	7 à 20 %
Risque de cancer de l'ovaire avant 45 ans :	10 %	1 %
Risque annuel de cancer du sein controlatéral :	4 à 6 %	2 à 4 %
Risque de cancer de l'ovaire associé à un cancer du sein :	24 %	8 %

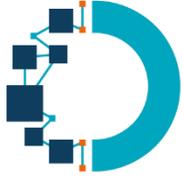


Quel est le risque de cancer ?

RC à 70 ans	BRCA1		BRCA2	
	Sein	Ovaire	Sein	Ovaire
<i>Mavaddat et al. 2013</i>	60% (44-75)	59% (43-76)	55% (41-70)	16.5% (7.5-34)
<i>Chen & Parmigiani, 2007</i>	57% (47-66)	40% (35-46)	49% (40-57)	18% (13-23)
<i>Antoniou et al. 2003</i>	65% (44-78)	39% (18-54)	45% (31-56)	11% (2.4-19)

Sein: 12% ds population générale

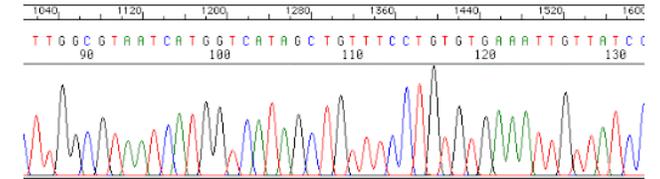
Ovaire: 1% ds population générale



Les gènes BRCA

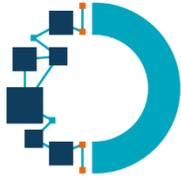
Un peu d'histoire

- Une famille en 1987: Gilda Radner décédée d'un cancer de l'ovaire à 41 ans appartenant à une famille de C0
- 2 gènes clonés en 1994 (BRCA1) puis 1995 (BRCA2)
- 20 ans après le clonage:



- Révolution technique: déploiement du NGS dans les PBM
- Révolution médiatique après 2013: ANGELINA JOLIE
- Révolution thérapeutique : les PARPi





Les enjeux de la démarche oncogénétique

Avant l'arrivée des PARPI: Médecine prédictive



Review

Clinical practice guidelines for *BRCA1* and *BRCA2* genetic testing[☆]

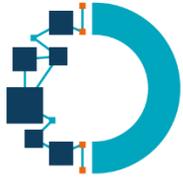


Table 7
Grade A BRCA testing criteria.

Criteria	
Individual (BC) Age \leq 40	
	Age \leq 50: bilateral [†] , founder effect [§]
	Age \leq 60 triple negative
	Male
Family history	BC with BC in two FDR*
	BC with any of individual above criteria in a FDR**

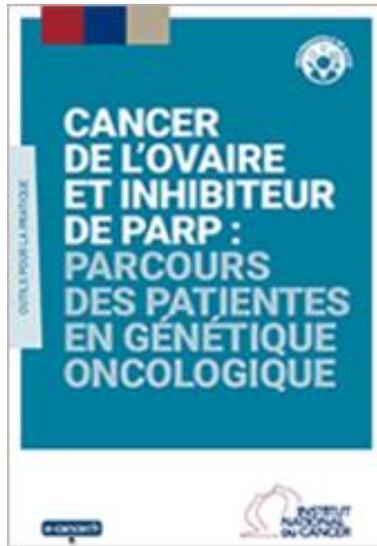
Table 8
Grade B BRCA testing criteria.

Criteria
Individual (BC)
• Age 41-45
• TNBC age >60
• Bilateral (first after age 50)
• BC >50 with founder effect*
Family history or combined
• BC with 2 cases of BC in a second- or third-degree relative
• BC with individual grade A criteria (TNBC, age \leq 40, male, ovarian cancer) in a second- or third-degree relative
• BC and 1 case of BC in first-degree relative with one age \leq 50
• BC and a bilateral BC in first-degree relative (first after age 50)
• BC and 1 case of prostate cancer (Gleason score \geq 7, metastatic or age \leq 60) in an FDR
• BC and 1 case of pancreas cancer in an FDR
• BC with association of 2 cases of prostate (Gleason score \geq 7, metastatic or age \leq 60 years), pancreas or melanoma cancer in a CR
• Prostate or pancreatic cancer with AJ or Icelandic heritage
• Family history ^a of pancreatic and/or prostate cancer
• Person with an FDR with one of individual grade A criteria and no possibility for testing ^b

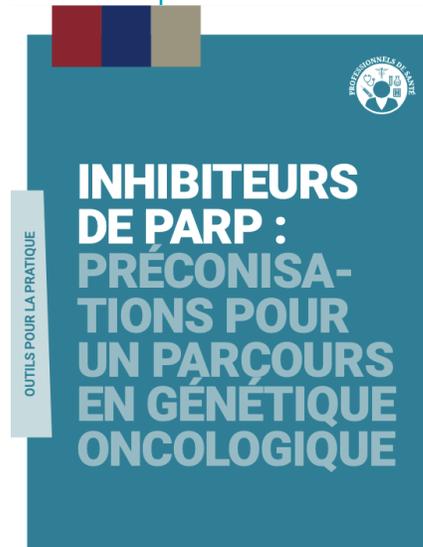


Recommandation de l'INCa

Les principaux parcours de ces patientes en génétique oncologique, conditionnant la prescription d'olaparib



Premier rapport publié en 2017



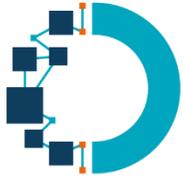
Mise à jour publiée en 2019

Depuis cette date, la présence d'une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* conditionne la prescription de certains traitements. Du fait de la portée familiale majeure des tests génétiques *BRCA* à mettre en oeuvre dans ce contexte, l'Institut national du cancer a publié en janvier 2017 des préconisations pour définir le parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP¹.

Suite à l'attribution d'AMM à des inhibiteurs de PARP dans de nouvelles indications, l'Institut est amené à effectuer une mise à jour du document publié en 2017, sur la base d'un groupe de travail composé d'oncologues médicaux, d'oncogénéticiens, de biologistes, de pathologistes et d'une représentante de l'Agence de la Biomédecine.

Selon les indications, les prescriptions sont soit :

- conditionnées par la présence d'une **mutation *BRCA* tumorale et/ou constitutionnelle**;
- conditionnées par la présence d'une **mutation *BRCA* constitutionnelle**;
- non conditionnées par la présence d'une mutation

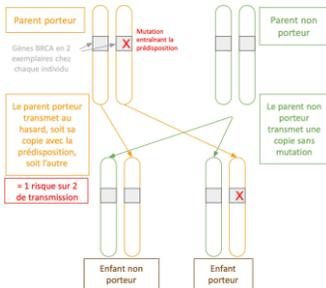


Développement d'un outil d'information destiné aux patients

La transmission des prédispositions liées aux gènes BRCA

Le corps humain est constitué de milliards de cellules renfermant notre information génétique sous forme de gènes (ADN).

Au sein de ces cellules, **chacun de nos gènes est présent en 2 exemplaires** : une copie héritée de notre mère, l'autre de notre père. La mutation d'un seul exemplaire des gènes BRCA suffit à augmenter le risque de cancer. Cette **prédisposition**, n'est pas liée au sexe, elle peut concerner aussi bien les hommes que les femmes.



A chaque grossesse, chacun des parents transmet au hasard, par les ovules ou les spermatozoïdes, un exemplaire de l'ensemble de ses gènes. Ainsi, lorsque le parent est porteur d'une prédisposition, il y a **1 risque sur 2** de la transmettre à l'enfant.

Consultation d'oncogénétique

1er sous-sol – ascenseur G
CHU de Limoges DUPUYTREN 1,
2 avenue Martin Luther King

secretariat.oncogenetique@chu-limoges.fr
Tél. : 05 55 05 60 84 (de 9h à 12h30)
Fax : 05 55 05 63 98

Pour plus d'informations

Association de patients BRCA

BRCA FRANCE
<https://www.brcafrance.fr>

Glossaire

Gène : fragment d'ADN qui lorsqu'il est lu, permet la fabrication d'une protéine avec une fonction précise dans l'organisme.

Mutation : modification du gène entraînant la synthèse d'une protéine dont la fonction est altérée. Dans le cas de mutation des gènes BRCA, cela entraîne un surrisque de cancer du sein, de l'ovaire, de la prostate et parfois du pancréas.

BRCA : Acronyme de BRest CAncer, qui signifie « cancer du sein » en anglais. Nom donné à deux gènes découverts dans des familles avec de nombreux cancers du sein.

Septembre 2022. Conception : Léa VEYRUNE
Dessins : Clémence VEYRUNE
Projet : CHU Limoges
Source : INCa <https://www.e-cancer.fr>



ANALYSE DES GÈNES BRCA : QUELS ENJEUX POUR VOUS ?

La recherche de mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 chez les patients atteints d'un cancer

Pour qui ? Pourquoi ?
Quelles conséquences ?

Pour qui ?

Ce document vous a été transmis par votre oncologue ou votre chirurgien car vous avez développé un cancer sur l'un des organes suivants : **ovaire, sein, prostate ou pancréas**.

Pourquoi ?

Une **analyse génétique de votre tumeur** va être réalisée pour **rechercher des mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2**.

Cette analyse est essentielle car vos médecins ont besoin des résultats afin **d'adapter au mieux votre traitement**.

Les gènes BRCA1 et BRCA2 ont été initialement découverts dans des familles avec de nombreux cancers du sein.

Ainsi, certaines de leurs mutations sont héréditaires et augmentent le risque de cancers. C'est ce qu'on appelle une **prédisposition génétique au cancer**.

Quelles conséquences ?

Lorsque l'analyse de votre tumeur est réalisée, une mutation potentiellement héréditaire peut être retrouvée. Dans ce cas, **une consultation d'oncogénétique est nécessaire** afin d'évaluer ce risque.

A noter : La plupart du temps, l'analyse ne retrouvera pas d'argument pour une **prédisposition** et la consultation d'oncogénétique sera proposée au cas par cas.

La consultation d'oncogénétique

Avant votre venue en consultation, vous recevrez un premier document à remplir et à retourner au secrétariat. Ce dernier permet de résumer vos antécédents familiaux.

Lors de la consultation, nous réaliserons ensemble un **arbre généalogique** et nous vous proposerons la réalisation **d'analyses complémentaires**. Ces analyses se font par une prise de sang et un frottis buccal.

Elles permettent de déterminer si la mutation identifiée dans la tumeur :

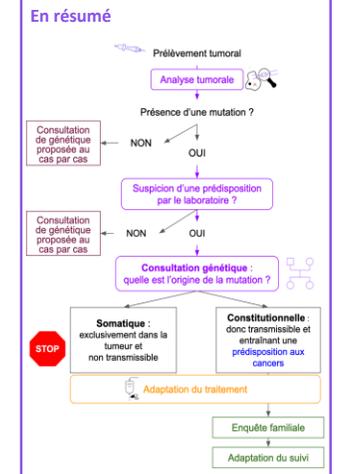
- se trouve uniquement dans les cellules tumorales : mutation dite « **somatique** ». Elle n'est **pas transmissible**. Si tel est votre cas, l'enquête génétique s'arrêtera là.

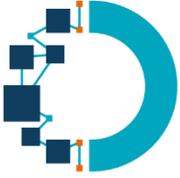
- se retrouve dans toutes les cellules de votre organisme, y compris dans les cellules reproductrices (spermatozoïdes et ovules) : mutation dite « **constitutionnelle** ».

Cette mutation est alors **transmissible** et entraîne une **prédisposition au cancer** : c'est-à-dire une augmentation du risque de cancer, au niveau du sein, de l'ovaire, de la prostate et parfois du pancréas.

Les personnes porteuses d'une **prédisposition** ne développent pas forcément un cancer, mais elles sont exposées à un risque plus important que celui de la population générale. Elles nécessitent donc une **prise en charge particulière**.

Cette **prédisposition** est transmissible (cf. page « transmission »). Ainsi, si elle est confirmée chez vous, il vous sera nécessaire **d'en informer les membres de votre famille**. Afin de déterminer s'ils sont eux aussi porteurs de cette **prédisposition**, ils auront alors, la possibilité de venir en **consultation d'oncogénétique**.

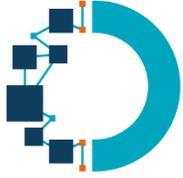




BRCA et cancer de l'ovaire

Recommandations

- *Avant l'olaparib :*
- Une cs d'oncogénétique était préconisée depuis 2008
 - Pour toutes les patientes ayant un CEO isolé diagnostiqué avant 70 ans en **EXCLUANT les tumeurs border line, les mucineux et les cancers non épithéliaux**
 - Et pour les patientes ayant un CEO après 70 ans avec un atcd familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire chez un apparenté premier degré (*ou second degré via le père*)
 - **Prise en charge à visée préventive et prédictive**
- *Avec la mise à disposition de l'olaparib:*
 - **Indication des testings pour la prise en charge thérapeutique à visée théranostique**
 - *14 à 20% des patientes auraient une mutation BRCA et 5 à 11% des tumeurs auraient une mutation somatique exclusive*
 - *Le caractère constitutionnel de la majorité des mutation (60 à 80%) confèrent une portée familiale majeure aux tests génétiques à mettre en œuvre dans le cadre d'une prescription potentielle d'un PARPi*
 - Intérêt de la cs oncogénétique au-delà des gènes BRCA: Lynch, HRD+



BRCA et cancers du sein

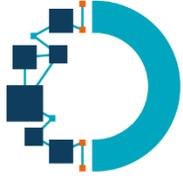
Testing théranostique



➤ Environ 50% des CS BRCAm n'ont pas d'histoire familiale (Pujol, EJC 2021)

Les antécédents familiaux ne suffisent pas

Site/Stage	BRCA 1 (%)	BRCA 2 (%)	BRCA 1/2 (%)
Breast Cancer			
Any disease stage	0.2–4.1	0.8–2.5	1.6–10.7
Metastatic only	1.1–2.0	1.0–2.9	3.0–4.3
Prostate Cancer			
Any disease stage	0–1.25	1.1–4.7	1.0–5.9
Metastatic	0–1.3	4.2–9	4.2–10
Pancreatic Cancer			
Any disease stage	0–1.4	1.3–4.2	1.8–7.1
Metastatic	1.5	1.5	3–7.5
Ovarian Cancer			
Any disease stage	4–13.3	0.6–8	5.8–25.8



BRCA et cancers de la prostate

Quelles populations tester?

Quand rechercher une mutation constitutionnelle ?

- **Forme familiale de CaP** (Tableau 2);
- **Forme précoce de CaP** (avant 50 ans) ;
- **Forme associée aux cancers du sein ou de l'ovaire** (Tableau 2).

Tableau 2 Critères des formes héréditaires de cancer de la prostate (d'après Rozet et al, Prog Urol 2020, ref 10).

Critères des formes héréditaires de cancer de la prostate
3 cas de cancer de la prostate chez des apparentés de la même branche familiale du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel)
2 cas de cancer de la prostate, diagnostiqués avant l'âge de 55 ans, chez des apparentés de la même branche familiale du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel)

Critères faisant évoquer une forme héréditaire de cancer de la prostate associé au cancer du sein ou de l'ovaire

Mutation prédisposant aux cancers du sein ou de l'ovaire dans une branche familiale
Un cas de cancer du sein < 40 ans
Un cas de cancer du sein bilatéral
Un cas de cancer de l'ovaire
Un cas de cancer du sein chez un homme

Quand rechercher une mutation dans la tumeur ?

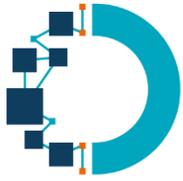
En absence de facteur de risque de mutations germinales, test tumoral au stade :

- **mCRPC** : Suite à l'AMM relative à l'utilisation de l'olaparib dans le mCRPC avec mutation des gènes *BRCA1/2*
- **mHSPC** : Test tumoral pourrait être proposé dès le stade métastatique pour anticiper la prise en charge (déjà dans recos NCCN)
- **localisé**: pas de test tumoral (faible prévalence et pronostic favorable après traitement local)

Lors d'un test tumoral positif (mCRPC ou mHSPC) engager un circuit d'oncogénétique

20% des cancers correspondent à une forme familiale mais il s'agit le plus souvent d'une hérédité multigénique.

5% seulement impliquent un gène majeur: mutation de BRCA



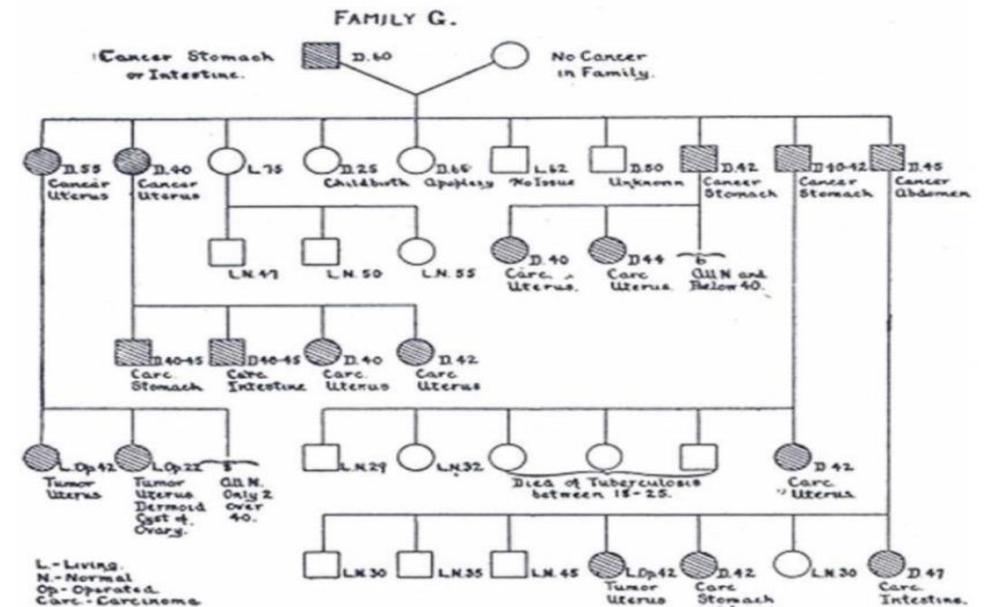
Le syndrome HNPCC

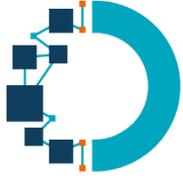
Un peu d'histoire: La famille G

Photo du fondateur de la famille G (émigré de Stuttgart, Allemagne – **Germany**), décédé en 1856 (60 ans) de cancer, avec son épouse et ses cinq filles dont une, couturière du dr. Warthin, est décédée d'un cancer de l'endomètre.



- L'arbre généalogique de la famille G publié par Warthin dans *Arch Int Med*, 1913





Syndrome de Lynch

Spectre

- Historique
- 1913: AS Warthin décrit la famille G: une forme héréditaire de cancers colo rectal dans une grande famille
- 1966: HT Lynch : « cancer family syndrome » à propos de 2 grandes familles
- 1984: CR Boland introduit le terme HNPCC
- 1990: critères d'Amsterdam

Syndrome HNPCC

SPECTRE TUMORAL

• Spectre tumoral étroit:

Cancer colo-rectal (colon droit, peu différencié, composante mucineuse, instabilité micro-satellitaire)

Cancer de l'endomètre

Cancer intestin grêle

Carcinome urothélial voies urinaires supérieures

• Spectre tumoral élargi:

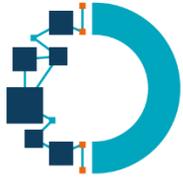
Adénocarcinome gastrique

Cholangio-carcinome

Cancer de l'ovaire (ADK endométrioïde)

Glioblastome (syndrome de Turcot)

Carcinome sébacé (Syndrome de Torre-Muir)



Syndrome de Lynch

Les critères familiaux

Critères d'Amsterdam 2

Au moins trois apparentés avec un cancer du spectre restreint :

1. L'un est apparenté au 1^{er} degré avec l'un des deux autres.
2. Au moins deux générations atteintes.
3. Au moins un cancer diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
4. Une polypose adénomateuse familiale est exclue.
5. Les tumeurs doivent être vérifiées.

Critères de Bethesda pour la recherche d'instabilité sur les tumeurs colorectales

Au moins 1 critère :

- CCR < 50 ans.
- Second CCR synchrone ou métachrone.
- Second cancer du spectre HNPCC élargi.
- Anatomopathologie évocatrice et MSI < 60 ans.
- CCR avec au moins 1 parent au 1^{er} degré présentant une tumeur du spectre HNPCC < 50 ans.
- CCR avec au moins 2 parents au 1^{er} ou 2^e degré présentant une tumeur du spectre HNPCC, indépendamment de l'âge.

Principales recommandations de prise en charge des patients porteurs d'une mutation

AVRIL 2009

d'un gène MMR dans le syndrome de Lynch

Les personnes porteuses d'une mutation d'un gène MMR présentent un risque élevé de développer un cancer colorectal et de l'endomètre. Il existe également d'autres risques tumoraux, beaucoup plus faibles, associés à ces mutations.

ans. De plus, il est préconisé que le gynécologue réalise un prélèvement endométrial, de préférence par Pipelle de Cornier. En cas de dysplasie avérée, l'hystérectomie doit être réalisée.

I. PRISE EN CHARGE DU RISQUE COLORECTAL

À partir de quand ?

Le suivi doit débuter dès l'âge de 20 ans.

Comment ?

La surveillance doit être effectuée par endoscopie colorectale complète avec chromoscopie par indigo-carmin, réalisée tous les 2 ans, en insistant sur la bonne préparation colique.

Place de la colectomie :

La chirurgie prophylactique colorectale sur colon sain n'est pas recommandée. Dans le cas d'un cancer diagnostiqué, le choix entre colectomie segmentaire ou colectomie subtotalaire avec anastomose iléorectale doit être discuté en fonction de l'âge du patient et de son souhait.

II. PRISE EN CHARGE DU RISQUE ENDOMETRIAL

À partir de quand ?

Le suivi doit débuter dès l'âge de 30 ans.

Comment ?

Dans l'état actuel des connaissances, la surveillance doit être basée au minimum sur l'échographie endovaginale, à réaliser tous les 2

Place de l'hystérectomie prophylactique :

L'hystérectomie avec ovariectomie prophylactique peut être envisagée chez les femmes porteuses d'une mutation d'un gène MMR après accomplissement du projet parental. L'indication d'hystérectomie avec ovariectomie 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.

III. CE QU'IL FAUT SAVOIR POUR LES AUTRES RISQUES TUMORAUX

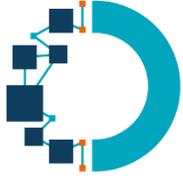
Il existe un risque augmenté de développer d'autres types de tumeurs chez les patients porteurs d'une mutation d'un gène MMR (ovaires, estomac, voies urinaires, voies biliaires, intestin grêle, peau).

Compte tenu des niveaux de risque et de l'absence de modalités consensuelles de surveillance, aucune prise en charge n'est actuellement systématiquement recommandée en dehors de l'estomac et des ovaires.

● Il est préconisé de coupler à la première coloscopie une gastroscopie afin de rechercher une éventuelle infection par H. Pylori et de procéder, le cas échéant, à son éradication.

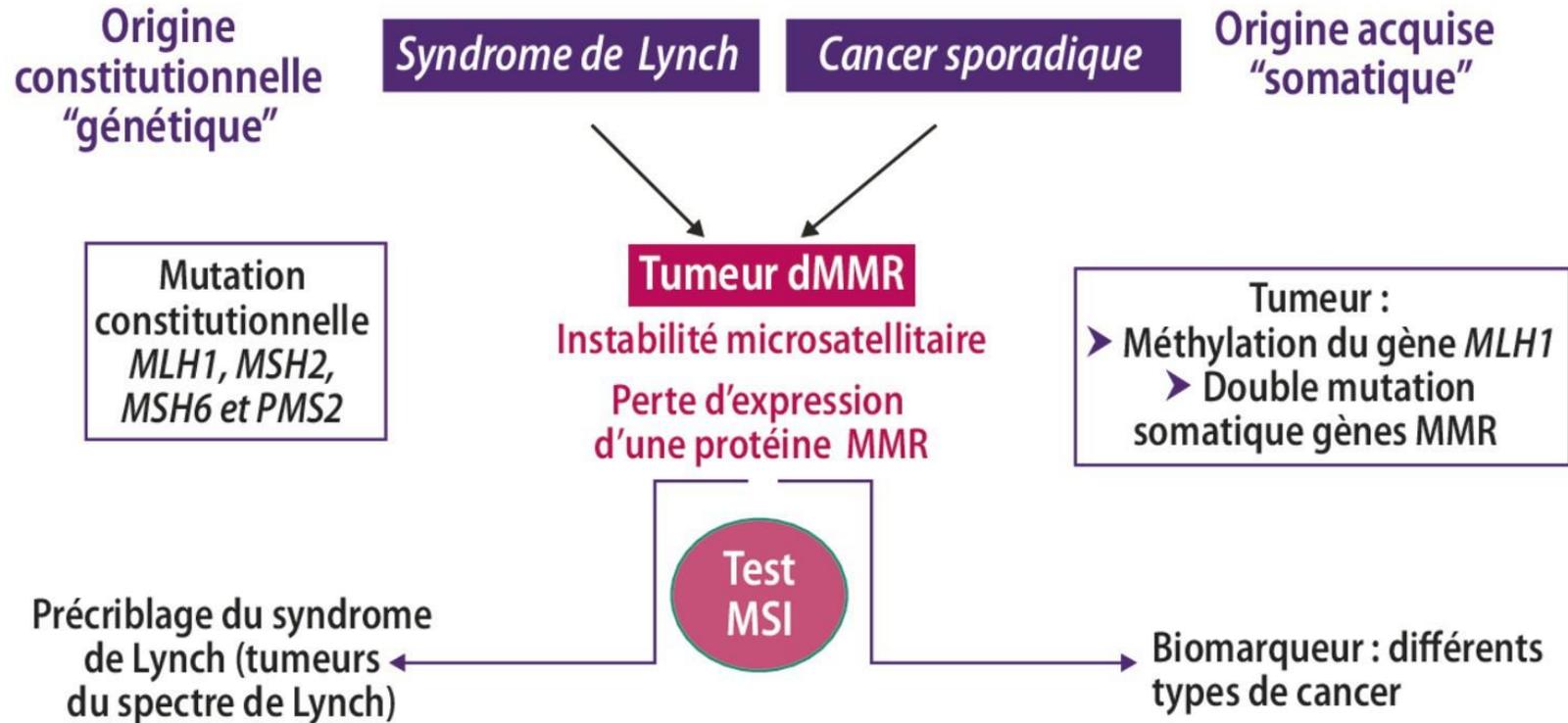
● Il est préconisé de surveiller les ovaires lors de l'échographie endovaginale.

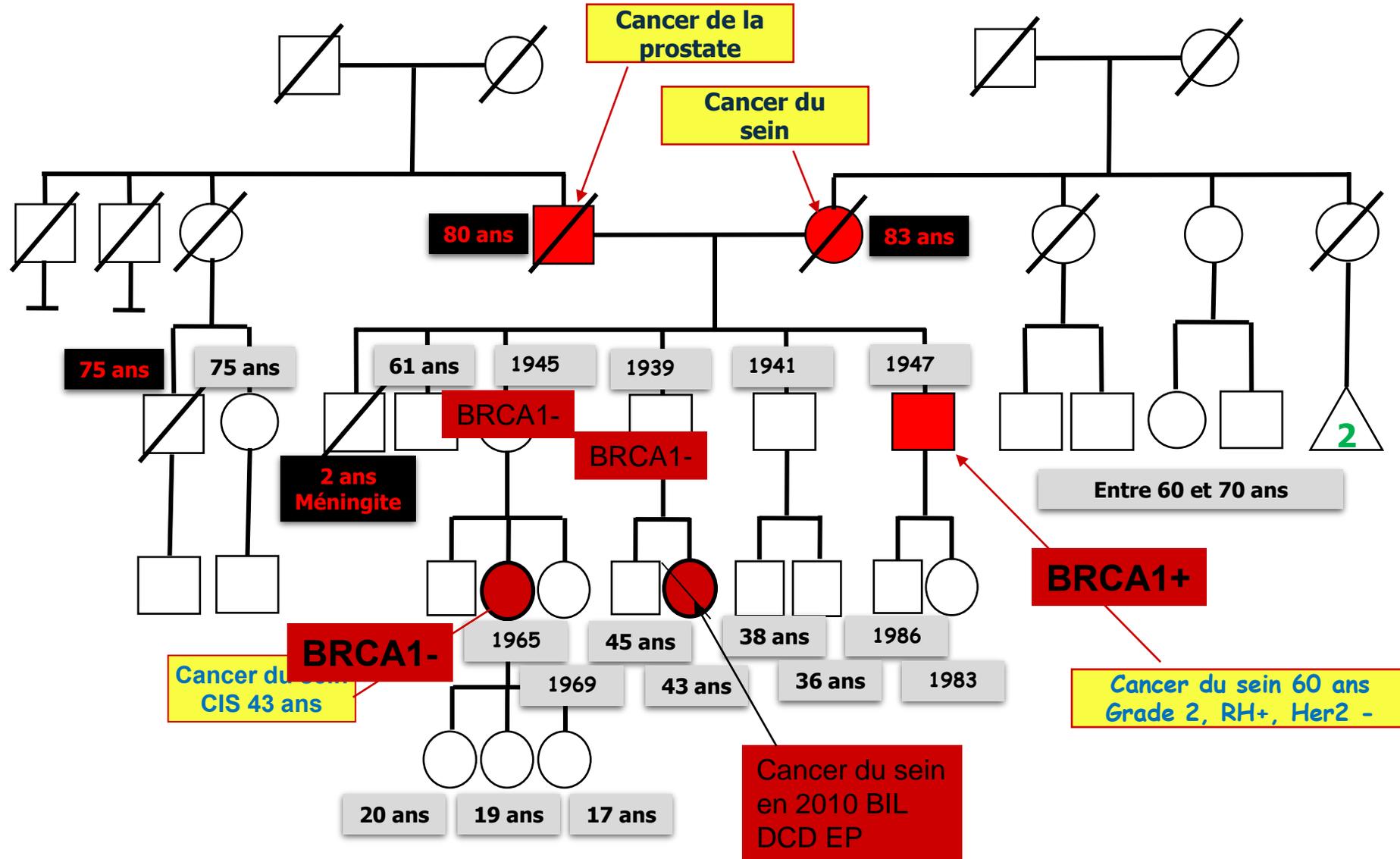
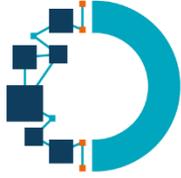
Comité d'oncogénétique de l'INCa : Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, Pr Thierry Frébourg, Dr Catherine Bonati, Pr Dominique Bonneau, Pr Marc Delpéch, Pr Jean-Pierre Lefranc, Dr Catherine Naguès, Pr Yann Parc, Pr Jean-Christophe Saurin, Dr Anne Tardivon, Pr François Thépot



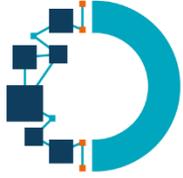
Syndrome de Lynch

Focus sur l'évaluation du statut tumoral





Un cas de cancer inhabituel chez un homme



Impact psychologique des tests

La démarche oncogénétique **RESTE AVANT TOUT** une démarche volontaire



