

7ÈME SÉMINAIRE INTERRÉGIONAL DE PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN

Vendredi 5 avril 2024
Collectivité européenne d'Alsace

7ÈME
SÉMINAIRE
INTERRÉGIONAL
de prise en charge
du cancer du sein

5 avril 2024

Traitements des cancers mammaires par inhibiteurs de PARP : Tests moléculaires et circuits de prise en charge.

Dominique Vaur

Laboratoire de biologie et de Génétique du Cancer
Département de BioPathologie - Centre François Baclesse
FHU-G4 Génomique - U1245 - Plateforme SÉSAME



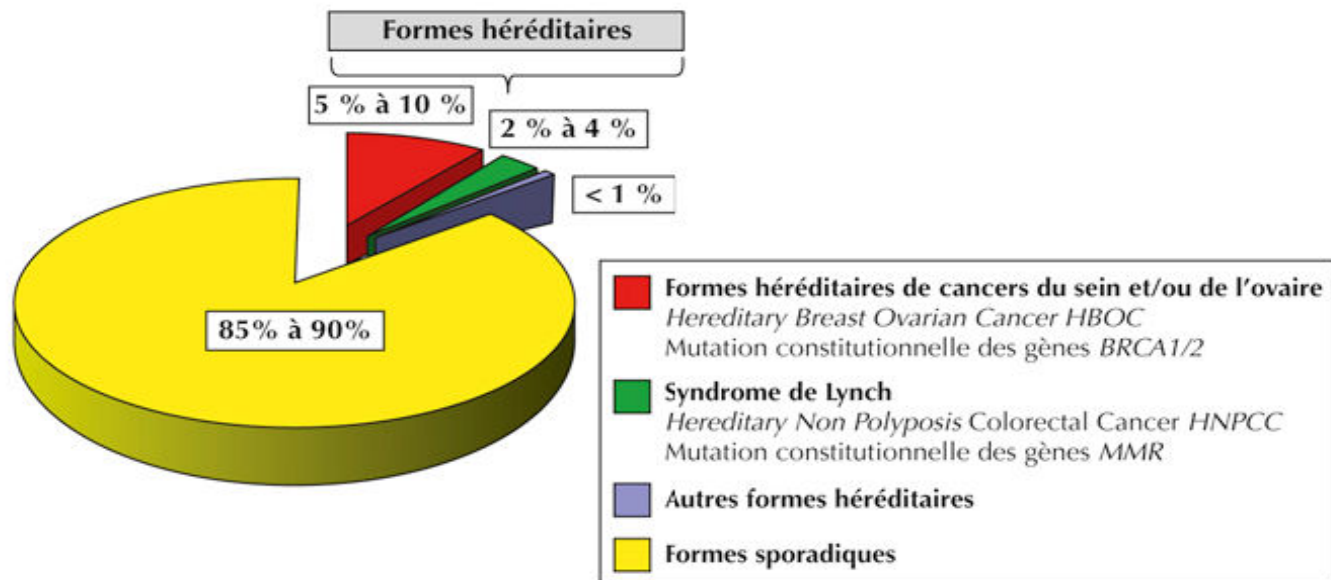
Potentiels liens d'intérêt

	Consulting/ Expert	Conferences/ Formations	Research grants/ clinical trials	Stock options/ Patents
Agilent technologies	✓	✓		
Astrazeneca	✓	✓	✓	
Clovis oncology		✓		
GSK		✓		
MSD		✓	✓	
Pfizer		✓		
Roche		✓		
SeqOne	✓			

Rappels sur les prédispositions héréditaires aux cancers du sein

Prédispositions génétiques aux cancers

5 à 10 % des cancers surviennent sur un terrain de prédisposition héréditaire



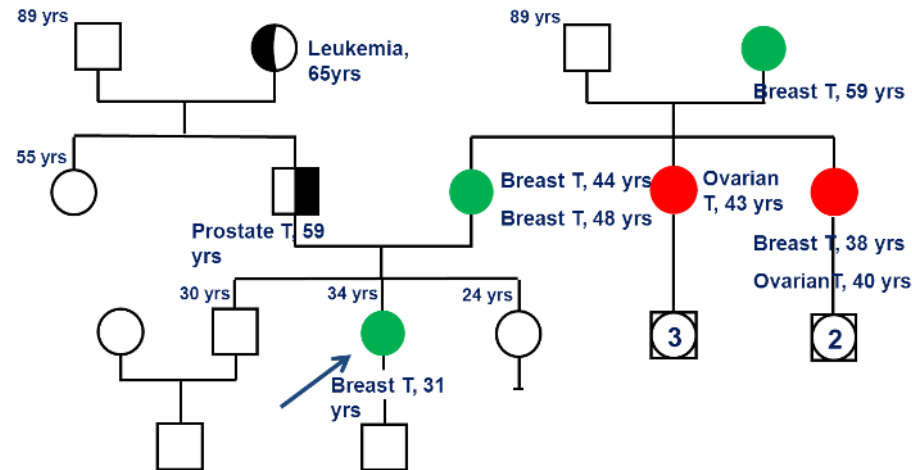
Caractéristiques des cancers héréditaires

- Histoire familiale

Nombre d'apparentés atteints au premier degré	Risque relatif
1	1.80 (CI: 1.70 – 1.91)
2	2.93 (CI: 2.37 – 3.63)
3	3.90 (CI: 2.03 – 7.49)

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer; [Lancet] 2001 Oct 27; Vol. 358 (9291), pp. 1389-99.

- Age au diagnostic plus précoce
- Bilatéralité
- Association cancers du sein / ovaire
- Cancers du sein chez l'homme
- Caractéristiques histologiques



A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene *BRCA1*

Yoshio Miki, Jeff Swensen, Donna Shattuck-Eidens, P. Andrew Futreal, Keith Harshman, Sean Tavtigian, Qingyun Liu, Charles Cochran, L. Michelle Bennett, Wei Ding, Russell Bell, Judith Rosenthal, Charles Hussey, Thanh Tran, Melody McClure, Cheryl Frye, Tom Hattier, Robert Phelps, Astrid Haugen-Strano, Harold Katcher, Kazuko Yakumo, Zahra Gholami, Daniel Shaffer, Steven Stone, Steven Bayer, Christian Wray, Robert Bogden, Priya Dayananth, John Ward, Patricia Tonin, Steven Narod, Pam K. Bristow, Frank H. Norris, Leah Helvering, Paul Morrison, Paul Rosteck, Mei Lai, J. Carl Barrett, Cathryn Lewis, Susan Neuhausen, Lisa Cannon-Albright, David Goldgar, Roger Wiseman, Alexander Kamb, Mark H. Skolnick*

SCIENCE • VOL. 266 • 7 OCTOBER 1994

Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*

Richard Wooster, Graham Bignell, Jonathan Lancaster, Sally Swift, Sheila Seal, Jonathan Mangion, Nadine Collins, Simon Gregory, Curtis Gumbs, Gos Michlem, Rita Barfoot, Rifat Hamoudi, Sandeep Patel, Catherine Rice, Patrick Biggs, Yasmin Hashim, Amanda Smith, Frances Connor, Adelgeir Arason, Julius Gudmundsson, David Ficenc, David Kelsell, Deborah Ford, Patricia Tonin, D. Timothy Bishop, Nigel K. Spurr, Bruce A. J. Ponder, Rosalind Eeles, Julian Peto, Peter Devilee, Cees Cornelisse, Henry Lynch, Steven Narod, Gilbert Lenoir, Valdgardur Egilsson, Rosa Bjork Barkadottir, Douglas F. Easton, David R. Bentley, P. Andrew Futreal, Alan Ashworth & Michael R. Stratton

Nature 378, 789–792 (1995)

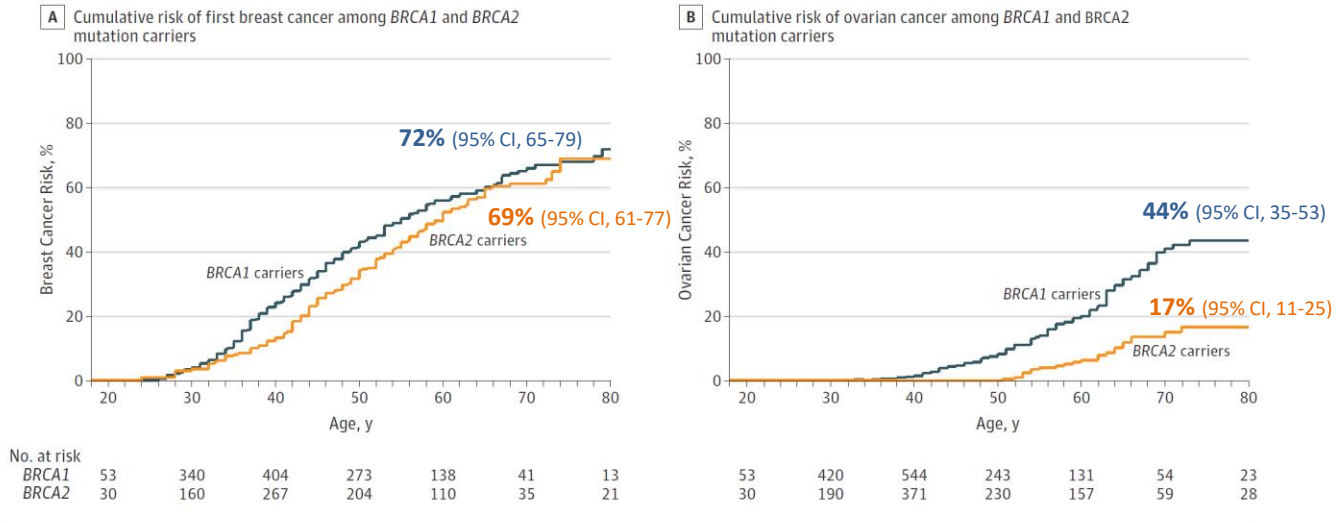
Prevalence des porteurs d'une mutation délétère dans la population générale :

- *BRCA1* : 1/980 (CI: 1/2381 – 1/400)
- *BRCA2* : 1/735 (CI: 1/1515 – 1/354)
- *BRCA1* ou *BRCA2* : **1/420** (1/925 – 1/188)

Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire

Risques cumulés de cancers du sein et de l'ovaire chez les femmes issues de familles HBOC et porteuses d'une mutation **constitutionnelle** des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.

9856 femmes suivies entre 1997 et 2003



Karoline B. Kuchenbaecker,

JAMA. 2017;317(23):2402-2416. doi:10.1001/jama.2017.7112

Prédisposition génétique aux cancers du sein (et de l'ovaire)

indications de consultation en génétique

- Antécédent familial ou personnel de cancer sein / ovaire :
 - Au moins 3 cas de cancer du sein quel que soit l'âge au diagnostic (1er ou 2ème degré) dans la même branche parentale
 - 2 cas de cancer du sein (dont 1 \leq 50 ans) ou quel que soit l'âge s'ils sont de type lobulaire
 - Cancer du sein bilatéral (le premier \leq 50 ans) ou quel que soit l'âge s'ils sont de type lobulaire
- Un cas de cancer du sein \leq 40 ans OU cancer du sein TN $<$ 70 ans OU chez un homme
- 1 cas de cancer des annexes (\leq 70 ans) ou sans limite d'âge mais associé à un cancer du sein au 1er ou 2ème degré
- 1 cas de cancer du sein ou des annexes associé au 1er degré à un cancer de la prostate ou du pancréas (\leq 50 ans)
- 1 cas de cancer du sein de type lobulaire invasif associé à 1 cancer gastrique de type diffus (ou à cellules indépendantes ou de cancer colorectal à cellules indépendantes) au 1er ou 2nd degré quel que soit l'âge

Certaines populations peuvent être soumises à un risque plus important d'être concernées par un variant délétère sur BRCA1 /BRCA2 : Population ashkénazes, population Islandaise, population canadienne française ...



Recommandations françaises du Groupe Génétique et Cancer pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire

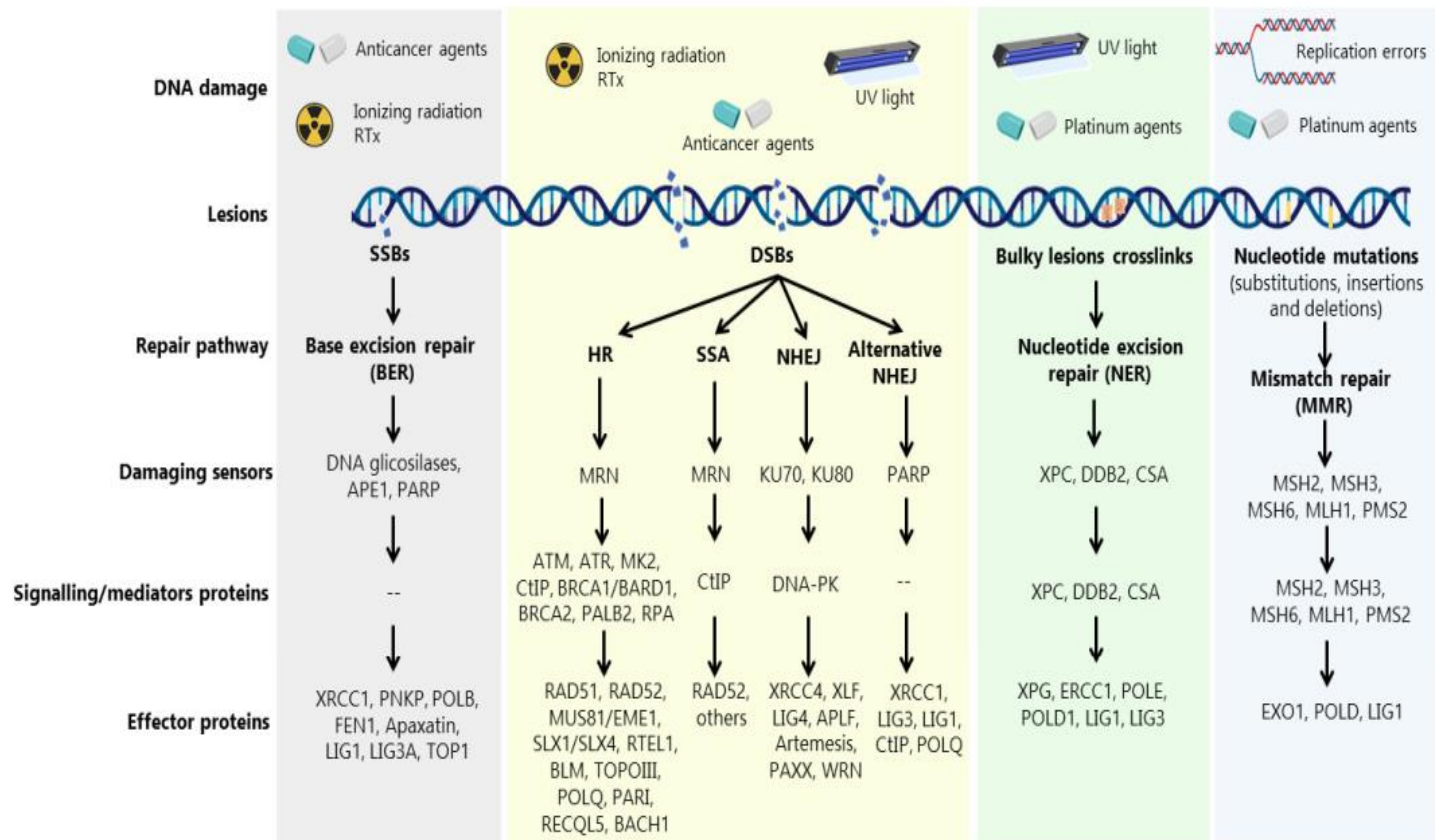
BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D,

CDH1, PTEN, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

De la prédisposition héréditaire au traitement personnalisé des cancers

Traitements ciblés par inhibiteurs de PARP

Mécanismes de réparation des lésions de l'ADN



BER : Base excision repair

HR : Homologous recombination

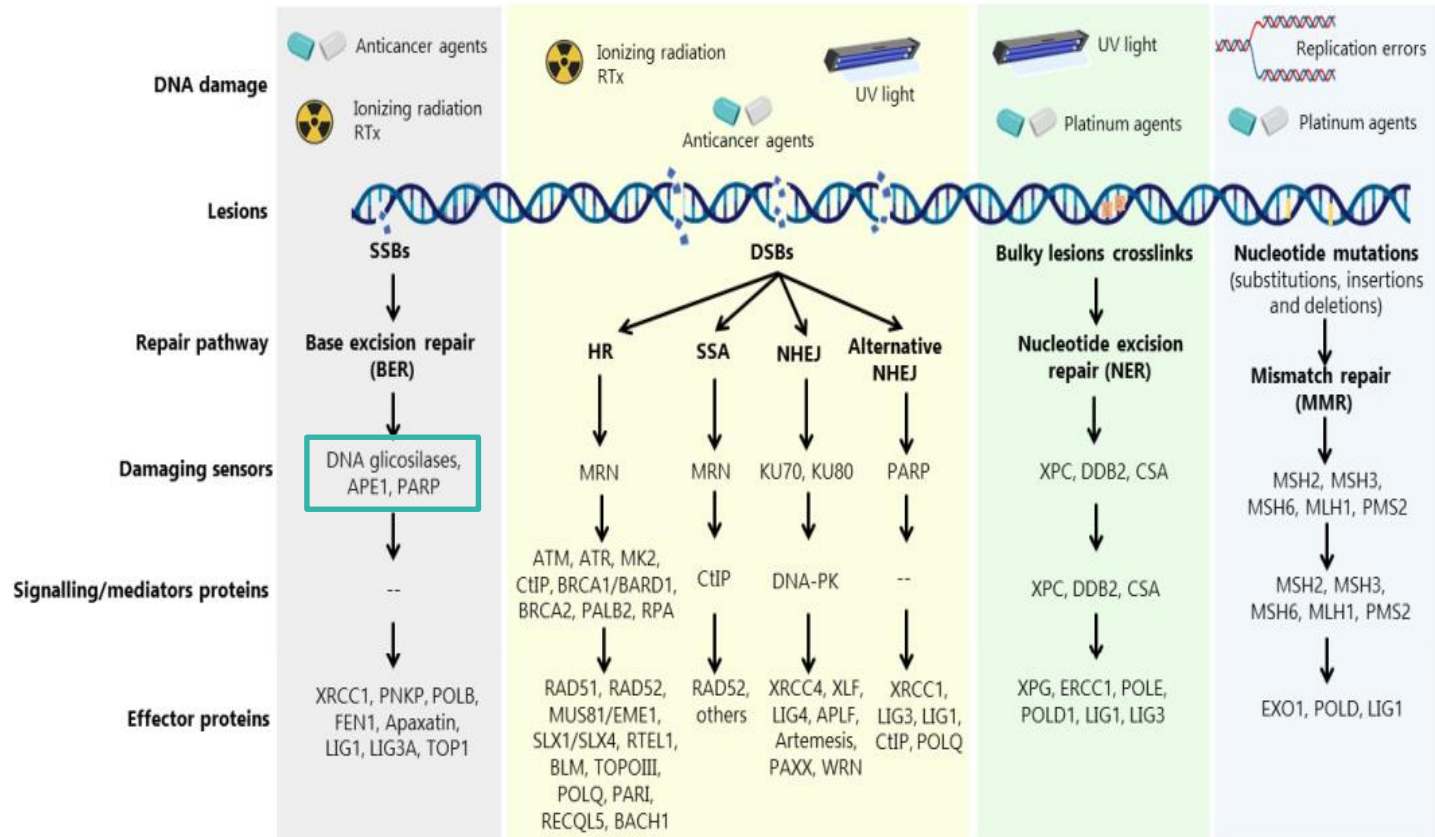
NHEJ : Non-homologous end joining

NER :Nucleotide excision repair

MMR : Mismatch repair

Liliana Raimundo et al ; *Cancers (Basel)*. 2021 Jul; 13(14): 3438.

Mécanismes de réparation des lésions de l'ADN



BER : Base excision repair

HR : Homologous recombination

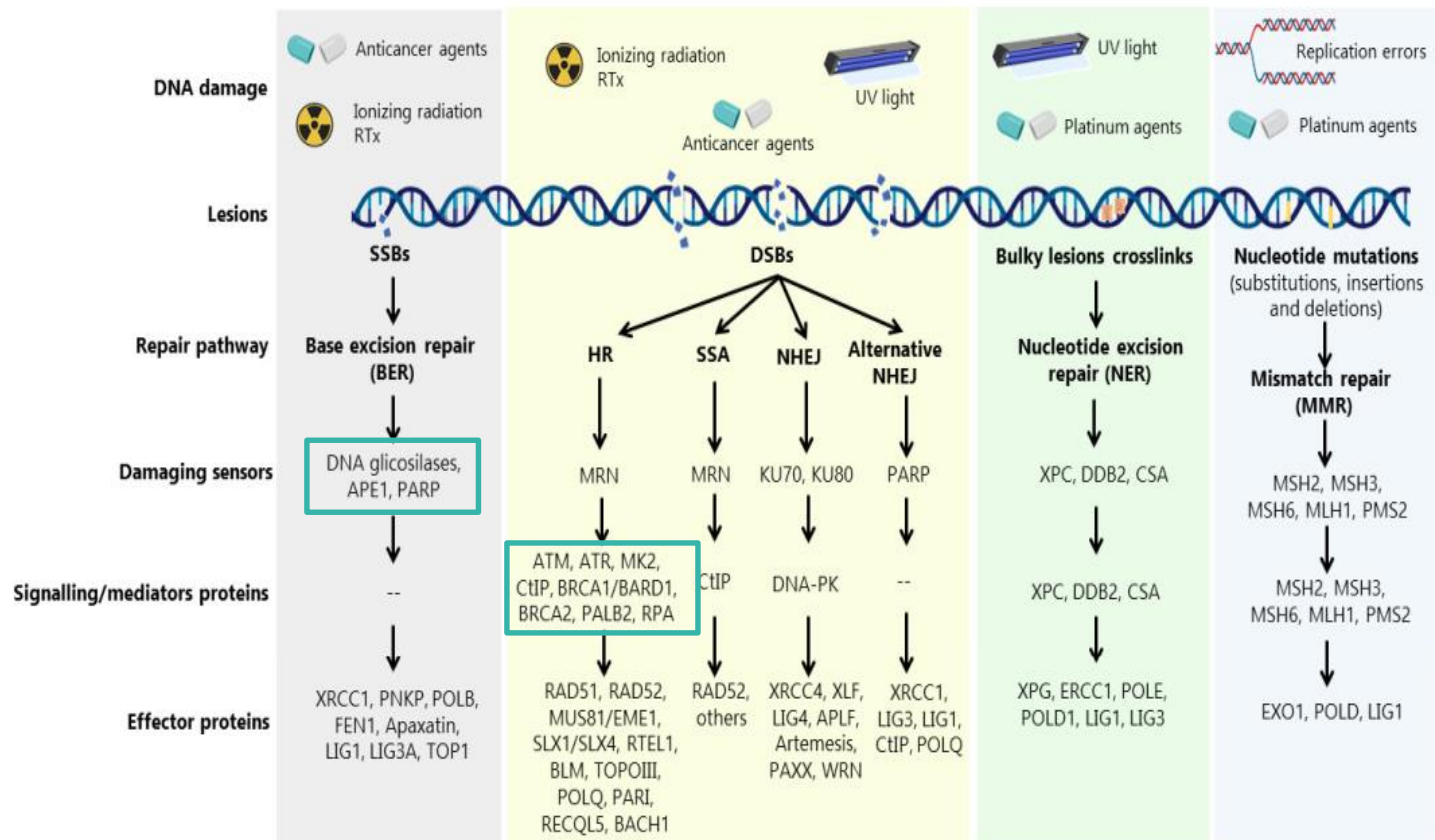
NHEJ : Non-homologous end joining

NER :Nucleotide excision repair

MMR : Mismatch repair

Liliana Raimundo et al ; *Cancers (Basel)*. 2021 Jul; 13(14): 3438.

Mécanismes de réparation des lésions de l'ADN



BER : Base excision repair

HR : Homologous recombination

NHEJ : Non-homologous end joining

NER :Nucleotide excision repair

MMR : Mismatch repair

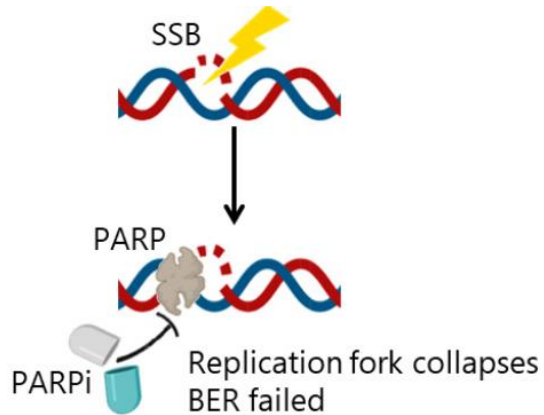
Liliana Raimundo et al ; *Cancers (Basel)*. 2021 Jul; 13(14): 3438.

Traitements par les PARPih : le concept de létalité synthétique



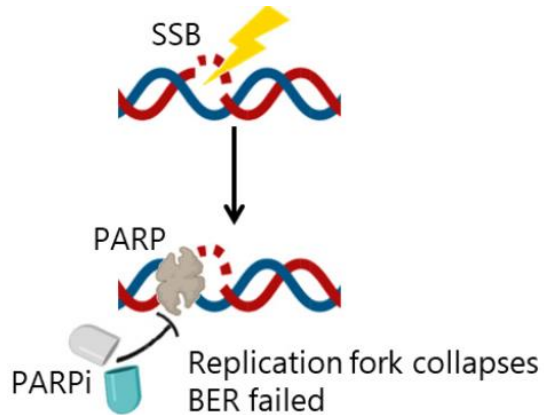
Liliana Raimundo et al ; Cancers (Basel). 2021 Jul; 13(14): 3438.

Traitements par les PARPinh : le concept de létalité synthétique



La PolyADP ribose polymerase (PARP) est une enzyme majeure de la voie de réparation des cassures de l'ADN simple brin dans le cadre du système « Base Excision Repair »

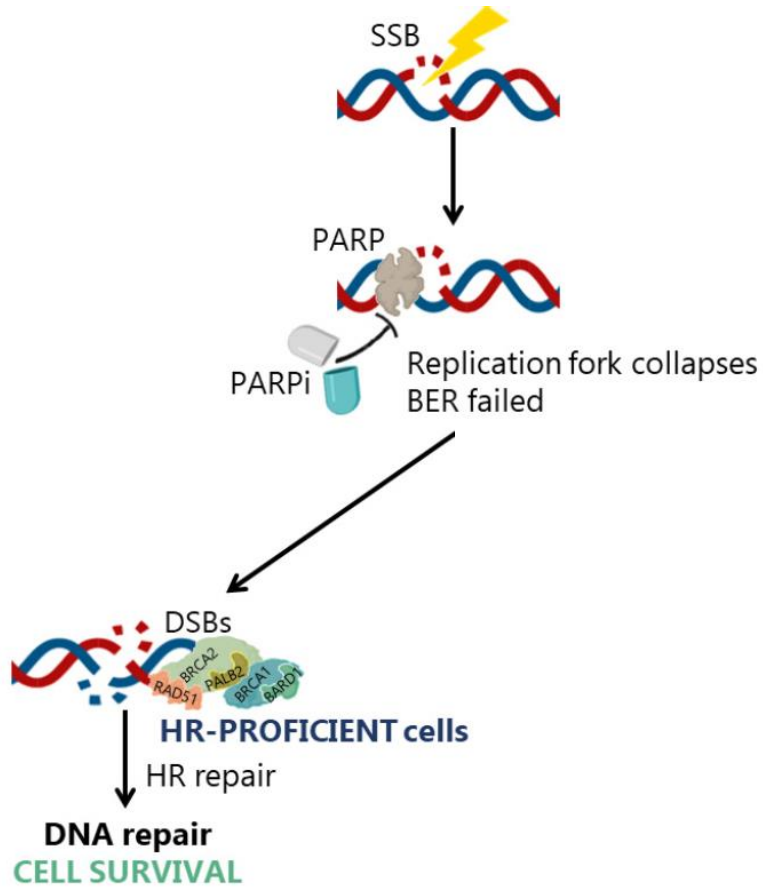
Traitements par les PARPinh : le concept de létalité synthétique



La PolyADP ribose polymerase (PARP) est une enzyme majeure de la voie de réparation des cassures de l'ADN simple brin dans le cadre du système « Base Excision Repair »

L'inhibition de PARP conduit à l'accumulation de cassures double brin

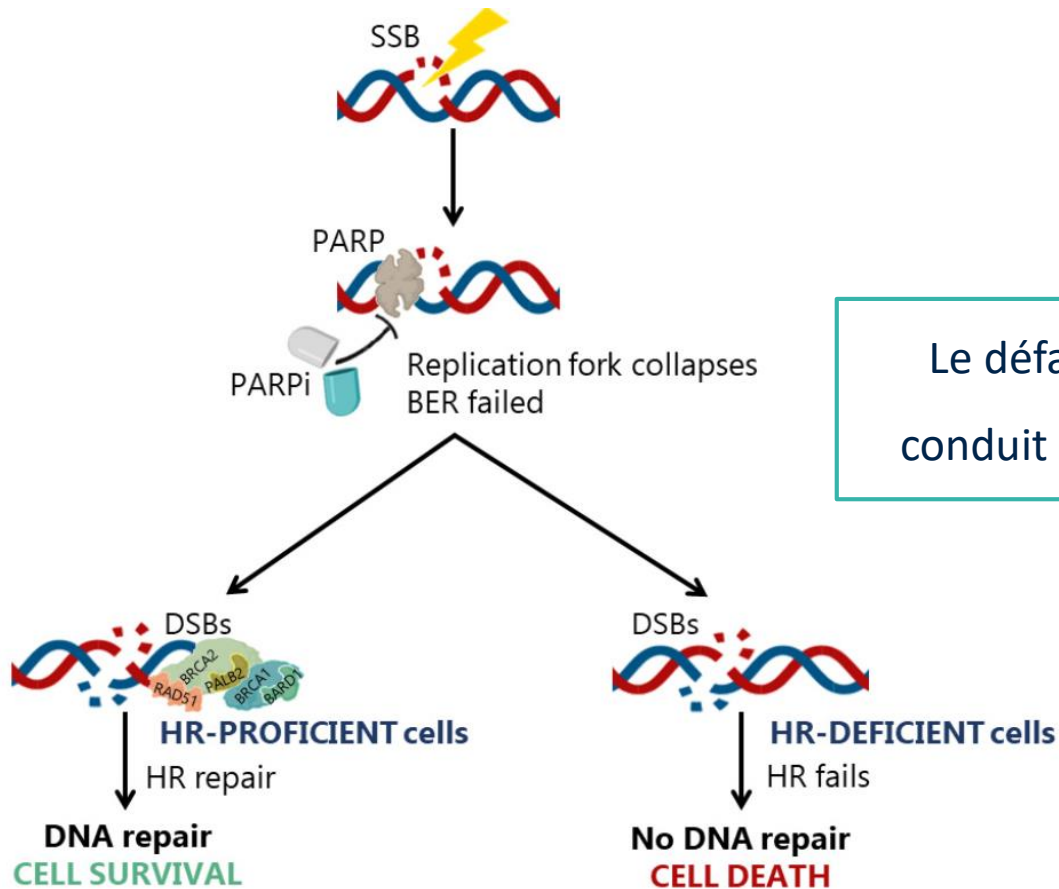
Traitements par les PARPInh : le concept de létalité synthétique



Ces cassures double brin sont réparées par le mécanisme de recombinaison homologue

Liliana Raimundo et al ; Cancers (Basel). 2021 Jul; 13(14): 3438.

Traitements par les PARPinh : le concept de létalité synthétique



Le défaut de recombinaison homologue conduit à une instabilité génomique létale.

Liliana Raimundo et al ; Cancers (Basel). 2021 Jul; 13(14): 3438.

De la prédisposition héréditaire au traitement personnalisé des cancers

Traitements ciblés par inhibiteurs de PARP

Essais thérapeutiques dans le cancer du sein

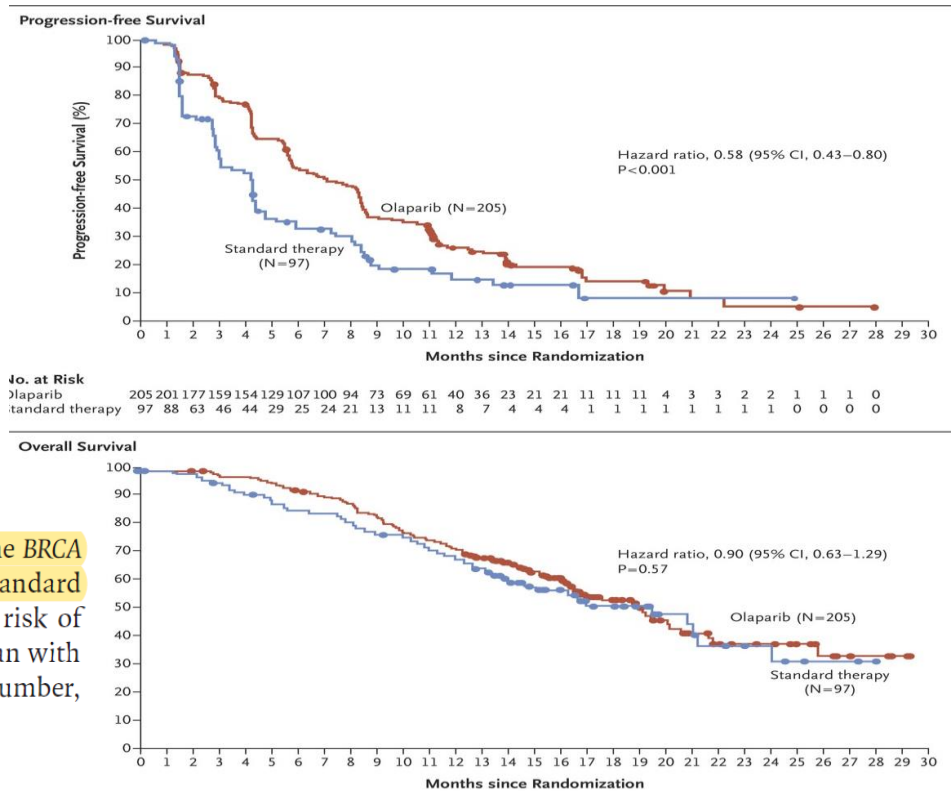
Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation

Mark Robson, M.D., Seock-Ah Im, M.D., Ph.D., Elżbieta Senkus, M.D., Ph.D., Binghe Xu, M.D., Ph.D., Susan M. Domchek, M.D., Norikazu Masuda, M.D., Ph.D., Suzette Delaloge, M.D., Wei Li, M.D., Nadine Tung, M.D., Anne Armstrong, M.D., Ph.D., Wenting Wu, Ph.D., Carsten Goessl, M.D., Sarah Runswick, Ph.D., and Pierfranco Conte, M.D.

CONCLUSIONS

Among patients with HER2-negative metastatic breast cancer and a germline *BRCA* mutation, olaparib monotherapy provided a significant benefit over standard therapy; median progression-free survival was 2.8 months longer and the risk of disease progression or death was 42% lower with olaparib monotherapy than with standard therapy. (Funded by AstraZeneca; OlympiAD ClinicalTrials.gov number, NCT02000622.)

Robson M. *N Engl J Med* 2017; 377:523-533



Dans le cancer du sein métastatique : L'essai Embraca

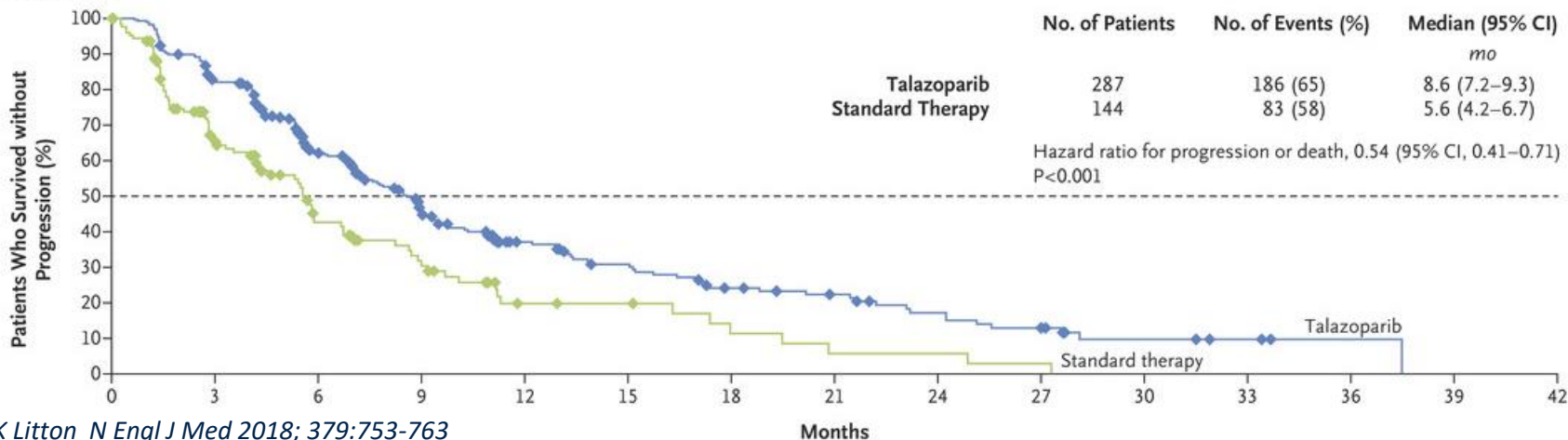
Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation

Jennifer K. Litton, M.D., Hope S. Rugo, M.D., Johannes Ettl, M.D., Sara A. Hurvitz, M.D., Anthony Gonçalves, M.D., Ph.D., Kyung-Hun Lee, M.D., Ph.D., Louis Fehrenbacher, M.D., Rinat Yerushalmi, M.D., Lida A. Mina, M.D., Miguel Martin, M.D., Ph.D., Henri Roché, M.D., Ph.D., Young-Hyuck Im, M.D., Ph.D., Ruben G.W. Quek, Ph.D., Denka Markova, Ph.D., Iulia C. Tudor, Ph.D., Alison L. Hannah, M.D., Wolfgang Eiermann, M.D., and Joanne L. Blum, M.D., Ph.D.

CONCLUSIONS

Among patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA1/2* mutation, single-agent talazoparib provided a significant benefit over standard chemotherapy with respect to progression-free survival. Patient-reported outcomes were superior with talazoparib. (Funded by Medivation [Pfizer]; EMBRACA ClinicalTrials.gov number, NCT01945775.)

Progression-free Survival



Jennifer K Litton *N Engl J Med* 2018; 379:753-763

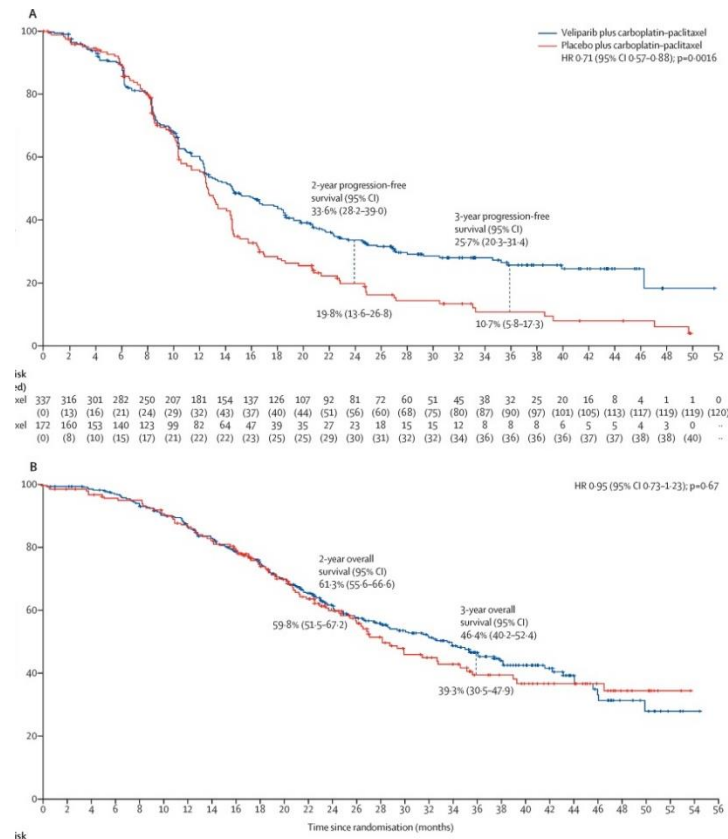
Dans le cancer du sein métastatique : L'essai BROCADE3

Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Véronique Diéras*, Hyo S Han*, Bella Kaufman, Hans Wildiers, Michael Friedlander, Jean-Pierre Ayoub, Shannon L Puhalla, Igor Bondarenko, Mario Campone, Erik H Jakobsen, Mathilde Jalving, Cristina Oprean, Marketa Palácová, Yeon Hee Park, Yaroslav Shpyryk, Eduardo Yañez, Nikhil Khandelwal, Madan G Kundu, Matthew Dudley, Christine K Ratajczak, David Maag, Banu K Arun

Interpretation The addition of veliparib to a highly active platinum doublet, with continuation as monotherapy if the doublet were discontinued, resulted in significant and durable improvement in progression-free survival in patients with germline BRCA mutation-associated advanced breast cancer. These data indicate the utility of combining platinum and PARP inhibitors in this patient population.

Véronique Diéras *Lancet Oncol* . 2020 Oct;21(10):1269-1282



Dans le cancer du sein localisé : L'essai OlympiA

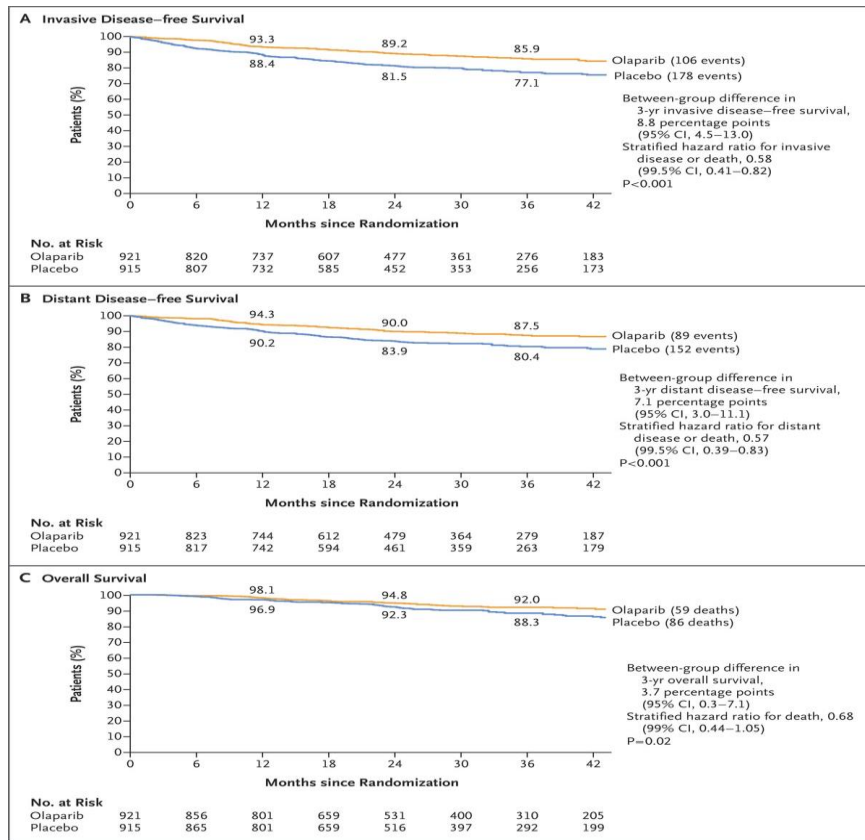
Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer

A.N.J. Tutt, J.E. Garber, B. Kaufman, G. Viale, D. Fumagalli, P. Rastogi, R.D. Gelber, E. de Azambuja, A. Fielding, J. Balmaña, S.M. Domchek, K.A. Gelmon, S.J. Hollingsworth, L.A. Korde, B. Linderholm, H. Bandos, E. Senkus, J.M. Suga, Z. Shao, A.W. Pippas, Z. Nowecki, T. Huzarski, P.A. Ganz, P.C. Lucas, N. Baker, S. Loibl, R. McConnell, M. Piccart, R. Schmutzler, G.G. Steger, J.P. Costantino, A. Arahmani, N. Wolmark, E. McFadden, V. Karantza, S.R. Lakhani, G. Yothers, C. Campbell, and C.E. Geyer, Jr., for the OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators*

CONCLUSIONS

Among patients with high-risk, HER2-negative early breast cancer and germline *BRCA1* or *BRCA2* pathogenic or likely pathogenic variants, adjuvant olaparib after completion of local treatment and neoadjuvant or adjuvant chemotherapy was associated with significantly longer survival free of invasive or distant disease than was placebo. Olaparib had limited effects on global patient-reported quality of life. (Funded by the National Cancer Institute and AstraZeneca; OlympiA ClinicalTrials.gov number, NCT02032823.)

Tutt ANJ, et al. *N Engl J Med.* 2021 Jun 24;384(25):2394-2405



Les indications des inhibiteurs de PARP

	Indication	Olaparib	Olaparib + Bevacizumab	Niraparib	Rucaparib	Talazoparib	Veliparib
Ovaire	Première ligne (Platine sensible)	tBRCA	HRD	All comers (si CI Beva)	All comers (si CI Beva)		
	Rechute (Platine sensible)	tBRCA		All comers	All comers		
Sein	Adjuvant (HER2- , Haut-risque de récurrence)	gBRCA					
	Métastatique (HER2- ou HER2+ non éligible à HT)	gBRCA				gBRCA	gBRCA
Prostate	Métastatique et résistant à la castration (mCRPC)	tBRCA					
Pancréas	Métastatique (Platine sensible)	gBRCA					

 AMM ou ATU



**INHIBITEURS
DE PARP :
PRÉCONISA-
TIONS POUR
UN PARCOURS
EN GÉNÉTIQUE
ONCOLOGIQUE**

OUTILS POUR LA PRATIQUE

Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP

© *Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique*, collection Outils pour la pratique, INCa, octobre 2019.

e-cancer.fr



Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP (INCa)

PRESCRIPTION D'UN INHIBITEUR DE PARP CONDITIONNÉE PAR LA PRÉSENCE D'UNE MUTATION *BRCA* CONSTITUTIONNELLE UNIQUEMENT
Exemple : Cancer du sein et du pancréas

SITUATION 1 RECHERCHE DU STATUT *BRCA* CHEZ UNE PERSONNE MALADE EN L'ABSENCE DE CRITÈRES INDIVIDUELS ET/OU FAMILIAUX ÉVOCATEURS D'UNE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU CANCER

SITUATION 2 RECHERCHE DU STATUT *BRCA* CHEZ UNE PERSONNE MALADE PRÉSENTANT DES CRITÈRES INDIVIDUELS ET/OU FAMILIAUX ÉVOCATEURS D'UNE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU CANCER

gBRCA1, gBRCA2

Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP– Option « tumorale »

Grade A BRCA testing criteria.

Criteria

Individual (BC) Age \leq 40

Age \leq 50: bilateral^f, founder effect^s

Age \leq 60 triple negative

Male

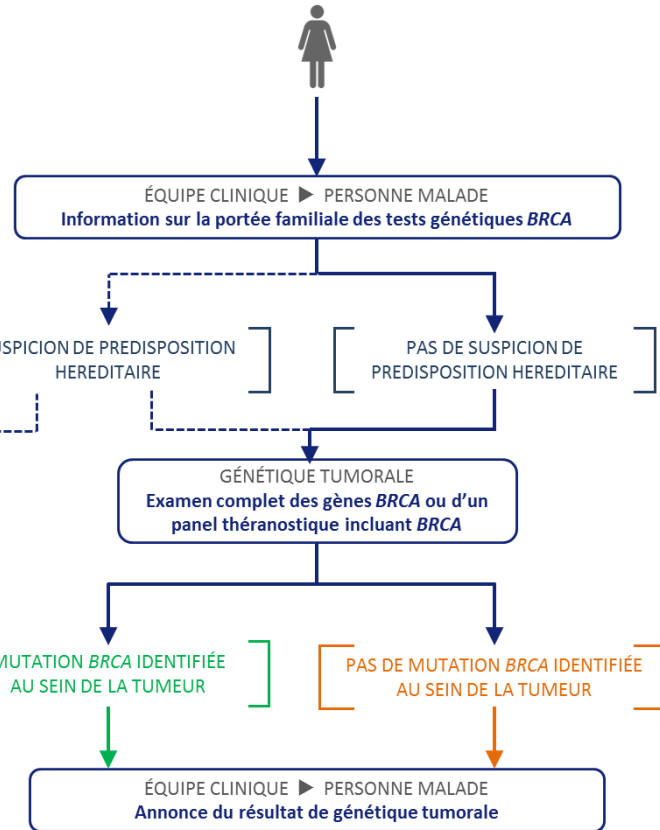
Family history BC with BC in two FDR*

BC with any of individual above criteria in a FDR**

Any relative of a known BRCA mutation carrier

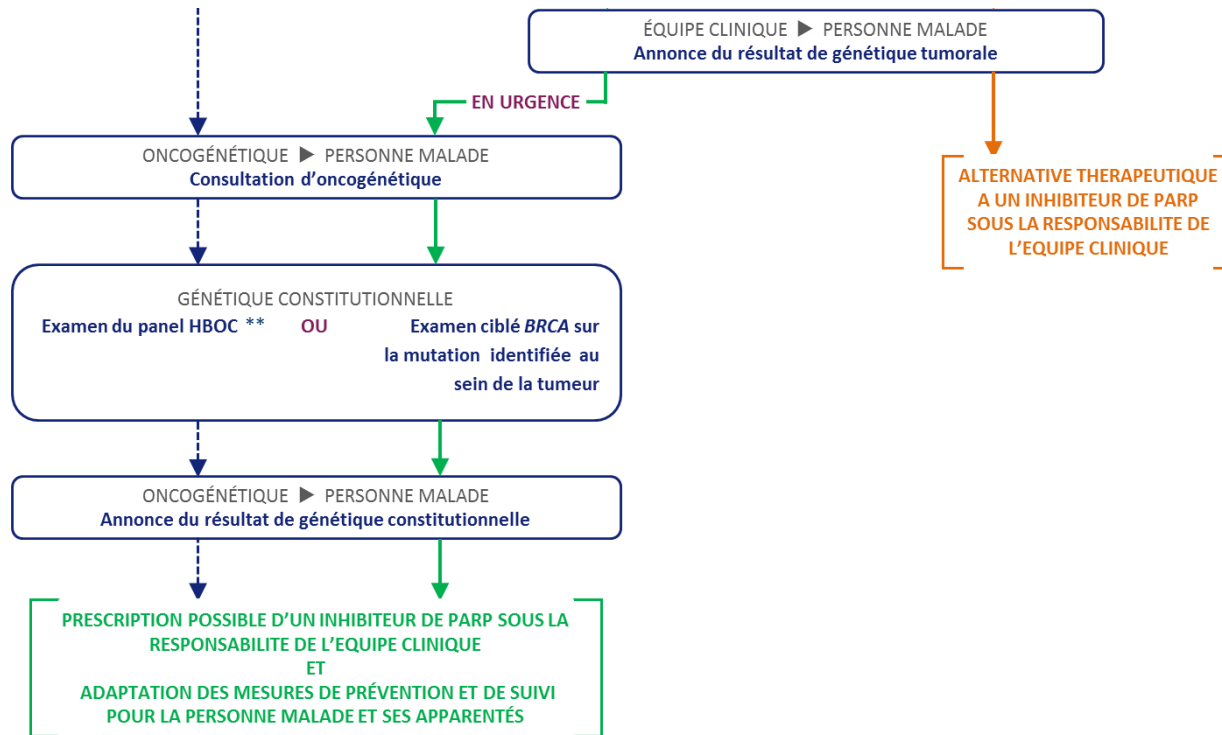
Pujol P, et al. Eur J Cancer. 2021 Mar;146:30-47.

En parallèle ou
exclusivement



gBRCA1, gBRCA2

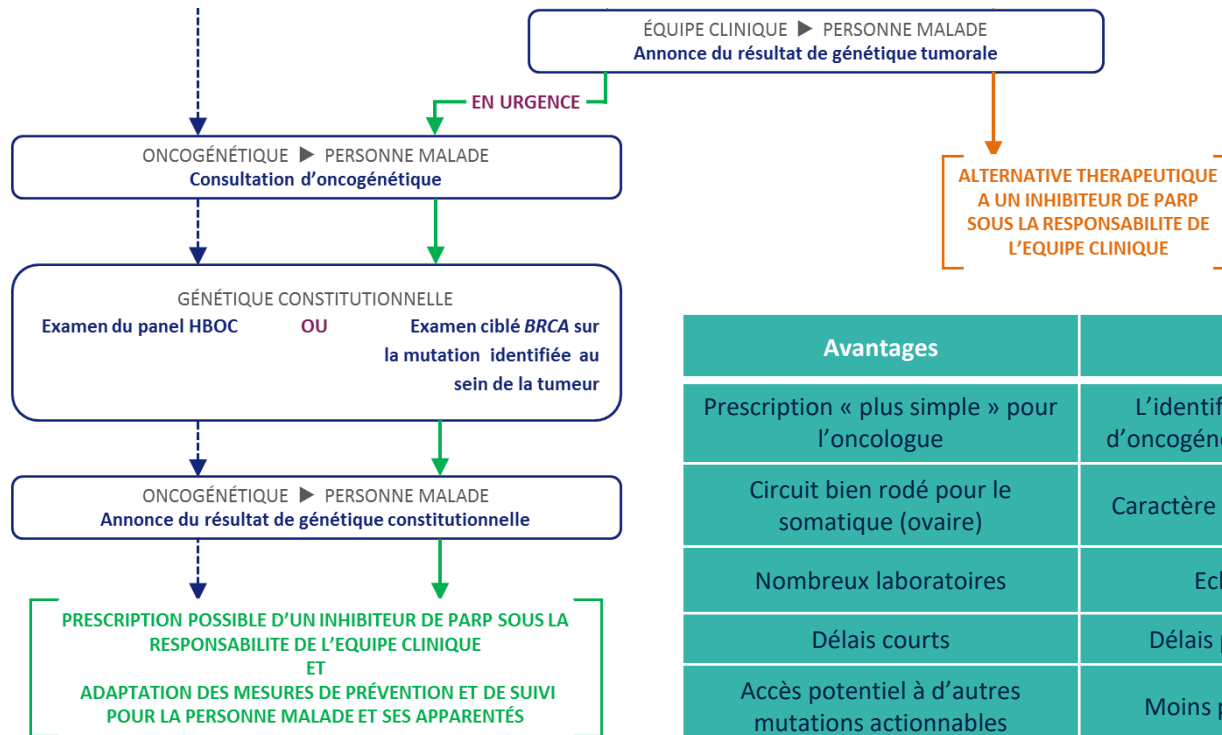
Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP– Option « tumorale »



gBRCA1, gBRCA2

** : BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, CDH1, PTEN, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP– Option « tumorale »



Avantages	Inconvénients
Prescription « plus simple » pour l'oncologue	L'identification des critères de CS d'oncogénétique revient à l'oncologue
Circuit bien rodé pour le somatique (ovaire)	Caractère constitutionnel à confirmer
Nombreux laboratoires	Echecs de séquençage
Délais courts	Délais plus difficiles à maîtriser
Accès potentiel à d'autres mutations actionnables	Moins performant pour les RGT

gBRCA1, gBRCA2

Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP– Option « constitutionnelle » v1

Grade A BRCA testing criteria.

Criteria

Individual (BC) Age \leq 40

Age \leq 50: bilateral^f, founder effect^g

Age \leq 60 triple negative

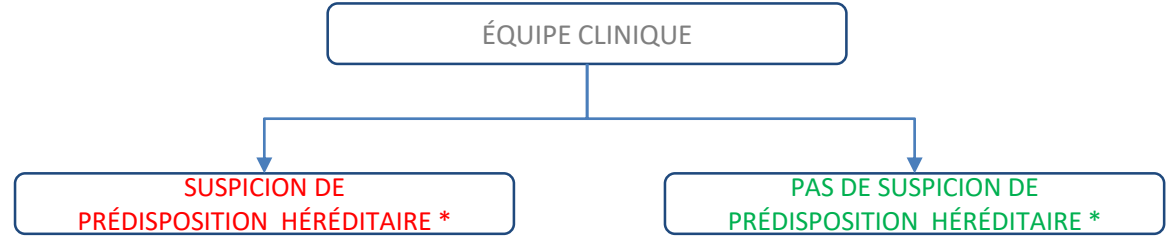
Male

Family history BC with BC in two FDR*

BC with any of individual above criteria in a FDR**

Any relative of a known BRCA mutation carrier

Pujol P, et al. Eur J Cancer. 2021 Mar;146:30-47.



gBRCA1, gBRCA2

Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP– Option « constitutionnelle » v1

Grade A BRCA testing criteria.

Criteria

Individual (BC) Age \leq 40

Age \leq 50: bilateral^f, founder effect^g

Age \leq 60 triple negative

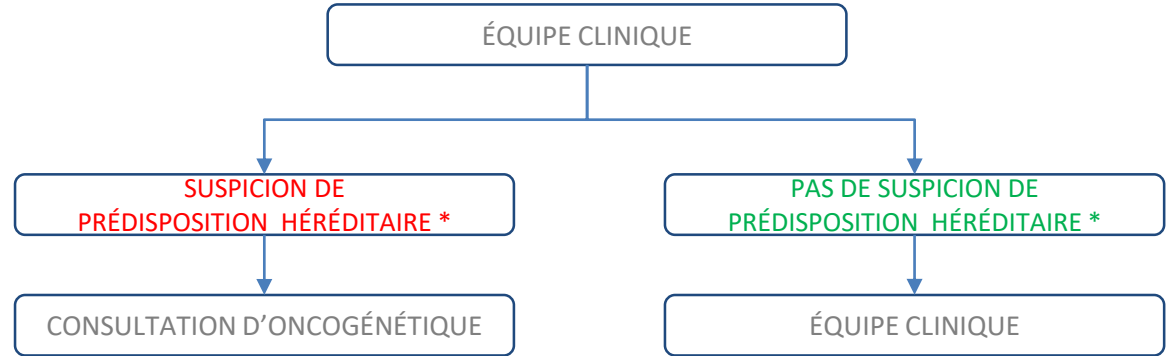
Male

Family history BC with BC in two FDR*

BC with any of individual above criteria in a FDR**

Any relative of a known BRCA mutation carrier

Pujol P, et al. Eur J Cancer. 2021 Mar;146:30-47.



gBRCA1, gBRCA2

Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP– Option « constitutionnelle » v1

Grade A BRCA testing criteria.

Criteria

Individual (BC) Age \leq 40

Age \leq 50: bilateral^f, founder effect^g

Age \leq 60 triple negative

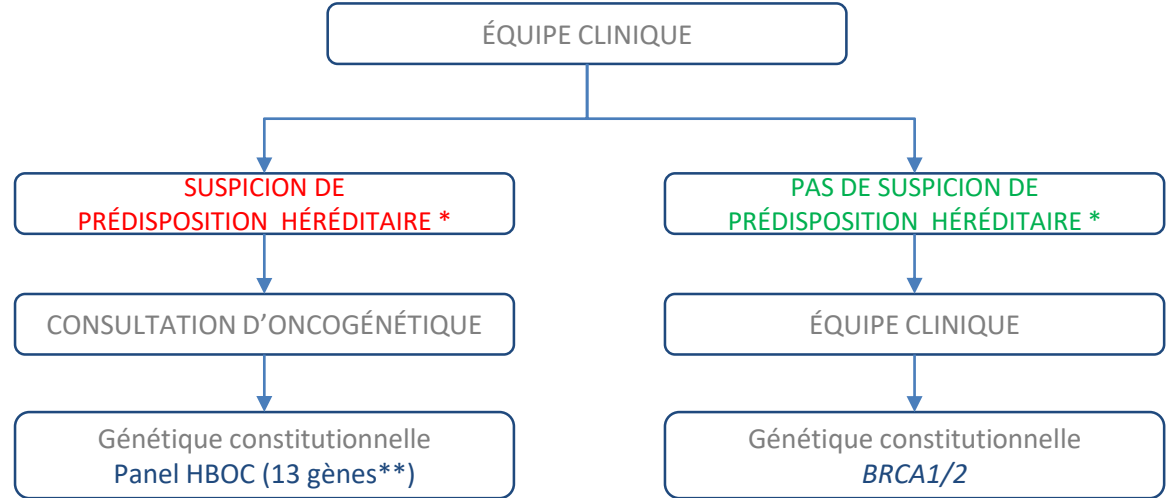
Male

Family history BC with BC in two FDR*

BC with any of individual above criteria in a FDR**

Any relative of a known BRCA mutation carrier

Pujol P, et al. Eur J Cancer. 2021 Mar;146:30-47.



gBRCA1, gBRCA2

** : BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, CDH1, PTEN, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP– Option « constitutionnelle » v1

Grade A BRCA testing criteria.

Criteria

Individual (BC) Age ≤ 40

Age ≤ 50: bilateral^f, founder effect^g

Age ≤ 60 triple negative

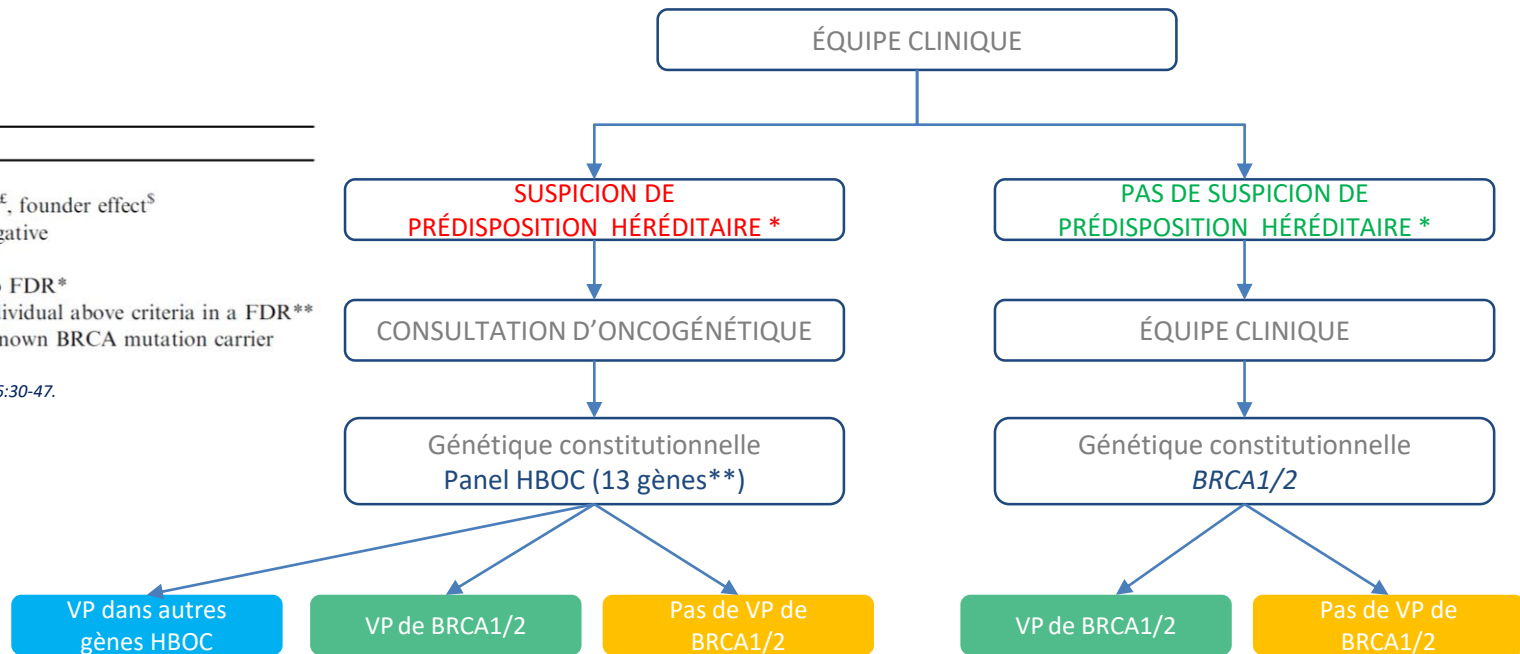
Male

Family history BC with BC in two FDR*

BC with any of individual above criteria in a FDR**

Any relative of a known BRCA mutation carrier

Pujol P, et al. Eur J Cancer. 2021 Mar;146:30-47.



gBRCA1, gBRCA2

** : BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, CDH1, PTEN, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP– Option « constitutionnelle » v1

Grade A BRCA testing criteria.

Criteria

Individual (BC) Age ≤ 40

Age ≤ 50: bilateral^f, founder effect^g

Age ≤ 60 triple negative

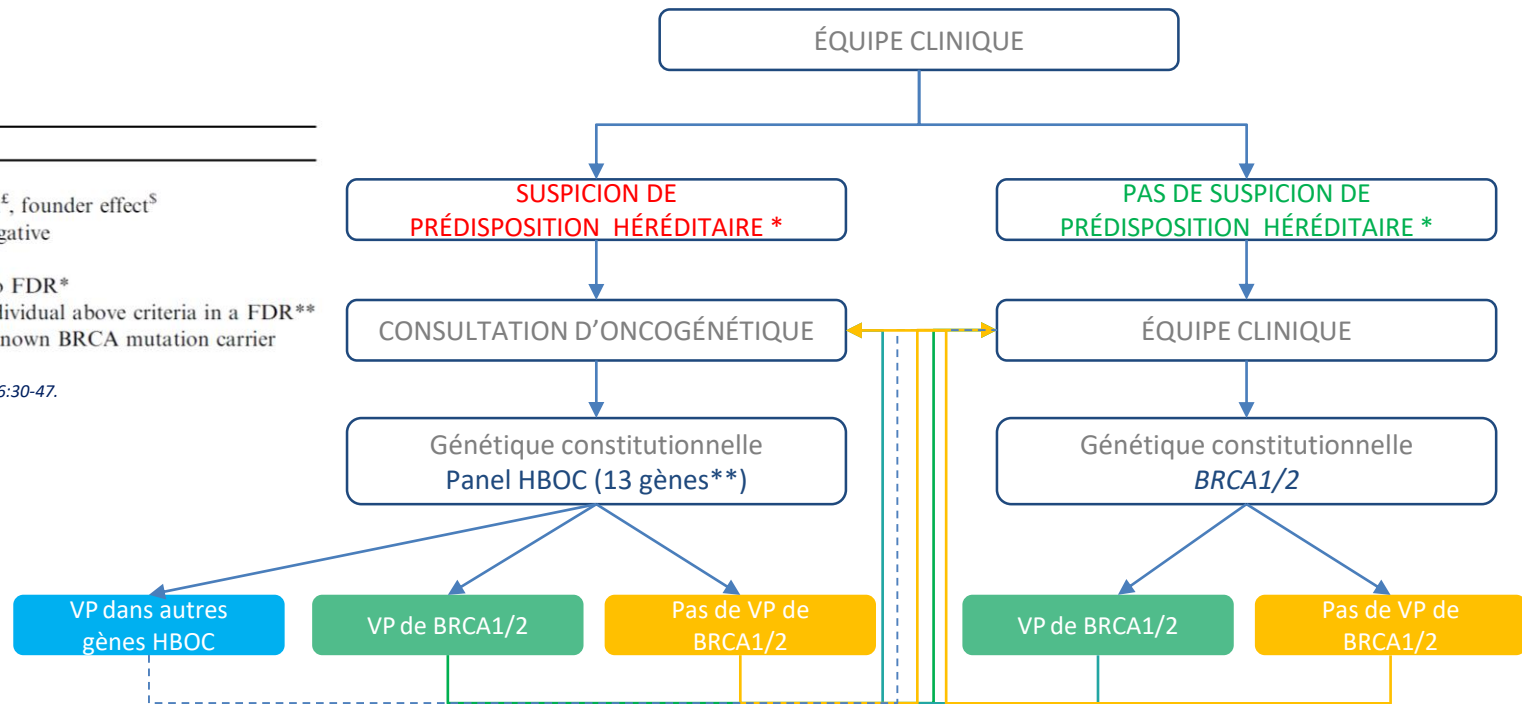
Male

Family history BC with BC in two FDR*

BC with any of individual above criteria in a FDR**

Any relative of a known BRCA mutation carrier

Pujol P, et al. Eur J Cancer. 2021 Mar;146:30-47.



gBRCA1, gBRCA2

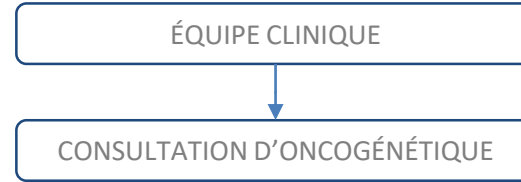
** : BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, CDH1, PTEN, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP– Option « constitutionnelle » v2

ÉQUIPE CLINIQUE

gBRCA1, gBRCA2

Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP– Option « constitutionnelle » v2



gBRCA1, gBRCA2

Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP– Option « constitutionnelle » v2

Grade A BRCA testing criteria.

Criteria

Individual (BC) Age \leq 40

Age \leq 50: bilateral^f, founder effect^g

Age \leq 60 triple negative

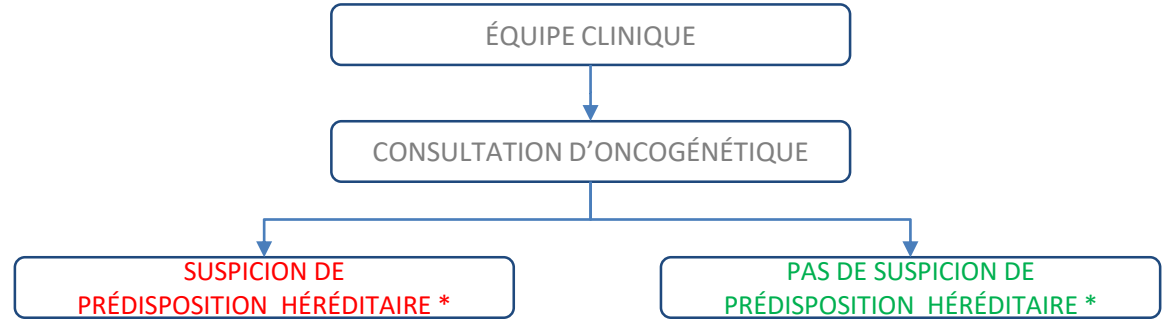
Male

Family history BC with BC in two FDR*

BC with any of individual above criteria in a FDR**

Any relative of a known BRCA mutation carrier

Pujol P, et al. Eur J Cancer. 2021 Mar;146:30-47.



gBRCA1, gBRCA2

Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP– Option « constitutionnelle » v2

Grade A BRCA testing criteria.

Criteria

Individual (BC) Age \leq 40

Age \leq 50: bilateral^f, founder effect^g

Age \leq 60 triple negative

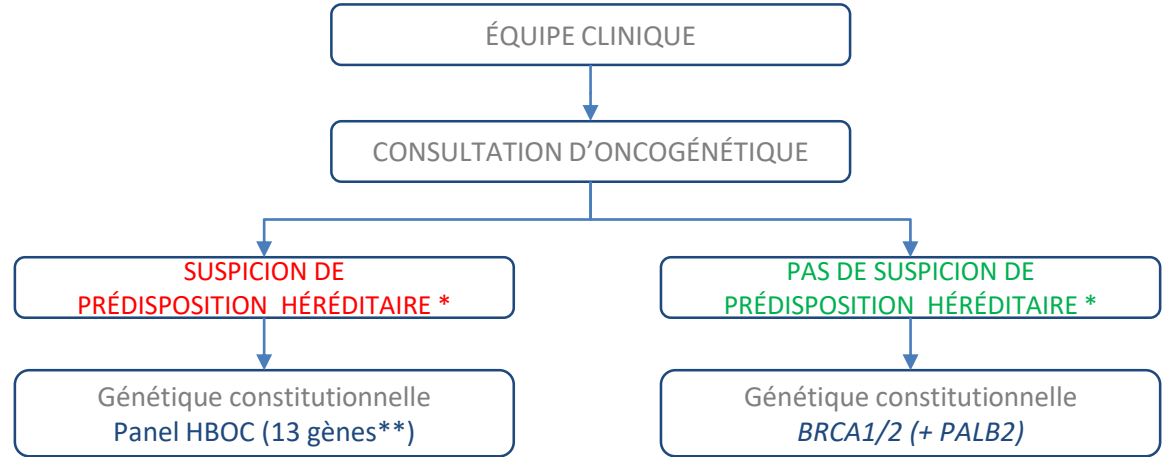
Male

Family history BC with BC in two FDR*

BC with any of individual above criteria in a FDR**

Any relative of a known BRCA mutation carrier

Pujol P, et al. Eur J Cancer. 2021 Mar;146:30-47.



gBRCA1, gBRCA2

** : BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, CDH1, PTEN, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP– Option « constitutionnelle » v2

Grade A BRCA testing criteria.

Criteria

Individual (BC) Age \leq 40

Age \leq 50: bilateral^f, founder effect^g

Age \leq 60 triple negative

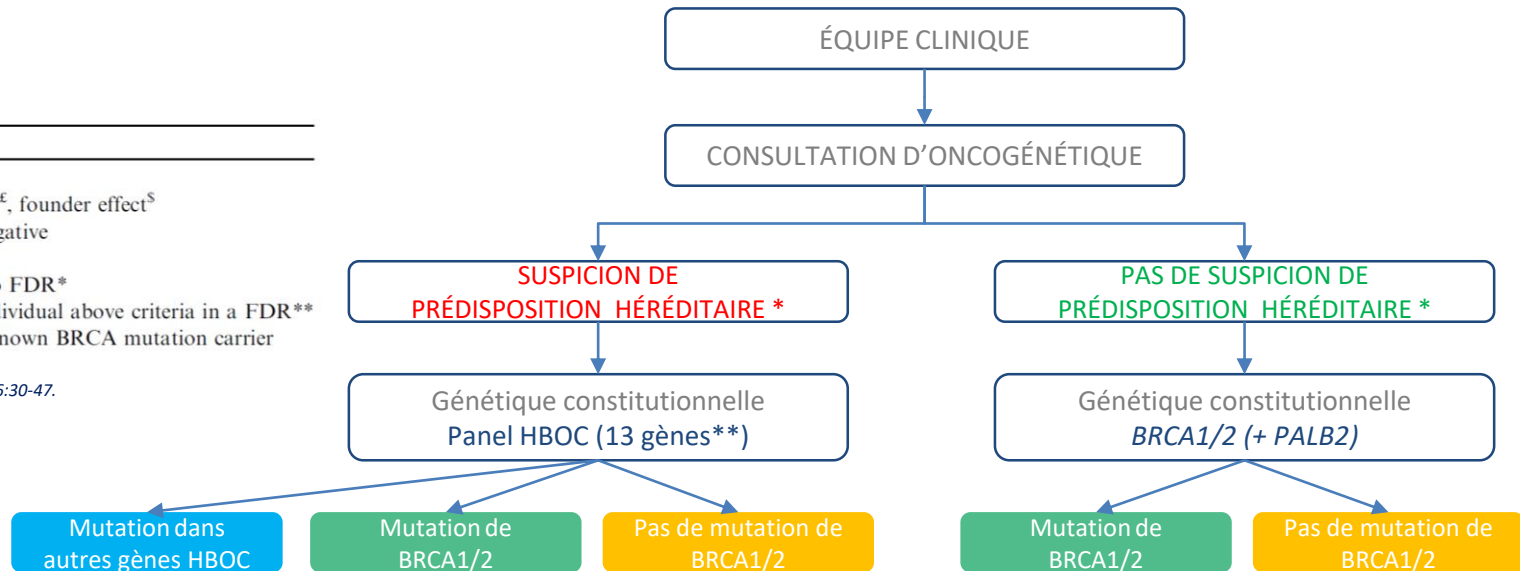
Male

Family history BC with BC in two FDR*

BC with any of individual above criteria in a FDR**

Any relative of a known BRCA mutation carrier

Pujol P, et al. Eur J Cancer. 2021 Mar;146:30-47.



gBRCA1, gBRCA2

** : BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, CDH1, PTEN, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

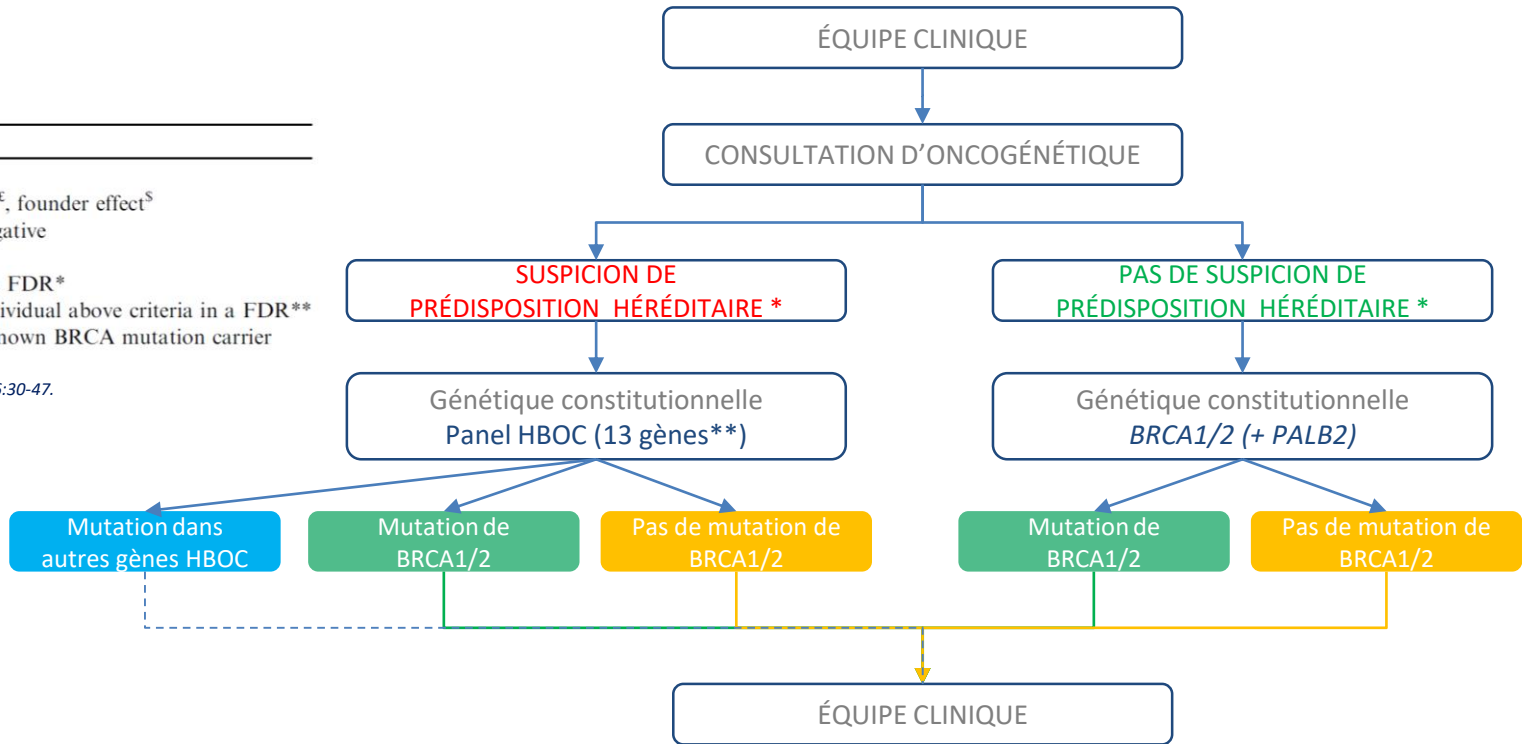
Parcours en génétique oncologique des personnes malades potentiellement éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP– Option « constitutionnelle » v2

Grade A BRCA testing criteria.

Criteria

- Individual (BC)** Age ≤ 40
 Age ≤ 50: bilateral^f, founder effect^g
 Age ≤ 60 triple negative
 Male
- Family history** BC with BC in two FDR*
 BC with any of individual above criteria in a FDR**
 Any relative of a known BRCA mutation carrier

Pujol P, et al. Eur J Cancer. 2021 Mar;146:30-47.



gBRCA1, gBRCA2

** : BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C, RAD51D, CDH1, PTEN, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

LES DÉLAIS

	Stade	Biomarqueurs	Délais
Ovaire	Première ligne (Platine sensible)	<i>tBRCA1, tBRCA2, HRD</i>	6 semaines
	Rechute (Platine sensible)	<i>tBRCA1, tBRCA2</i>	9 semaines
Sein	Adjuvant (HER2-, Haut-risque de récurrence)	<i>gBRCA1, gBRCA2</i>	9 semaines
	Métastatique (HER2- ou HER2+ non éligible à HT)	<i>gBRCA1, gBRCA2</i>	1 à 12 mois
Prostate	Métastatique et résistant à la castration (mCRPC)	<i>tBRCA1, tBRCA2</i>	4 semaines
Pancréas	Métastatique (Platine sensible)	<i>gBRCA1, gBRCA2</i>	8 semaines

Conclusion

- Quel que soit le circuit mis en place, la recherche de variant pathogène dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* relève toujours d'une double information : thérapeutique **ET** génétique.
- Les variants identifiés sont (parfois à souvent selon l'organe) constitutionnels. Il est donc impératif d'accompagner la démarche thérapeutique d'un conseil génétique et d'identifier les patientes relevant d'une consultation d'oncogénétique.
- Les circuits mis en place seront fortement dépendant du contexte local :
 - Accès aisé à une consultation d'oncogénétique
 - Laboratoire (plateforme somatique ou laboratoire d'oncogénétique) ayant la capacité à faire (délais ++)
- Attention au respect des exigences réglementaires :
 - Information tracée et consentement signé des patientes.
 - Responsabilité de l'information à la parentèle.

Place de la « biopsie liquide » dans la prise en charge des cancers mammaires

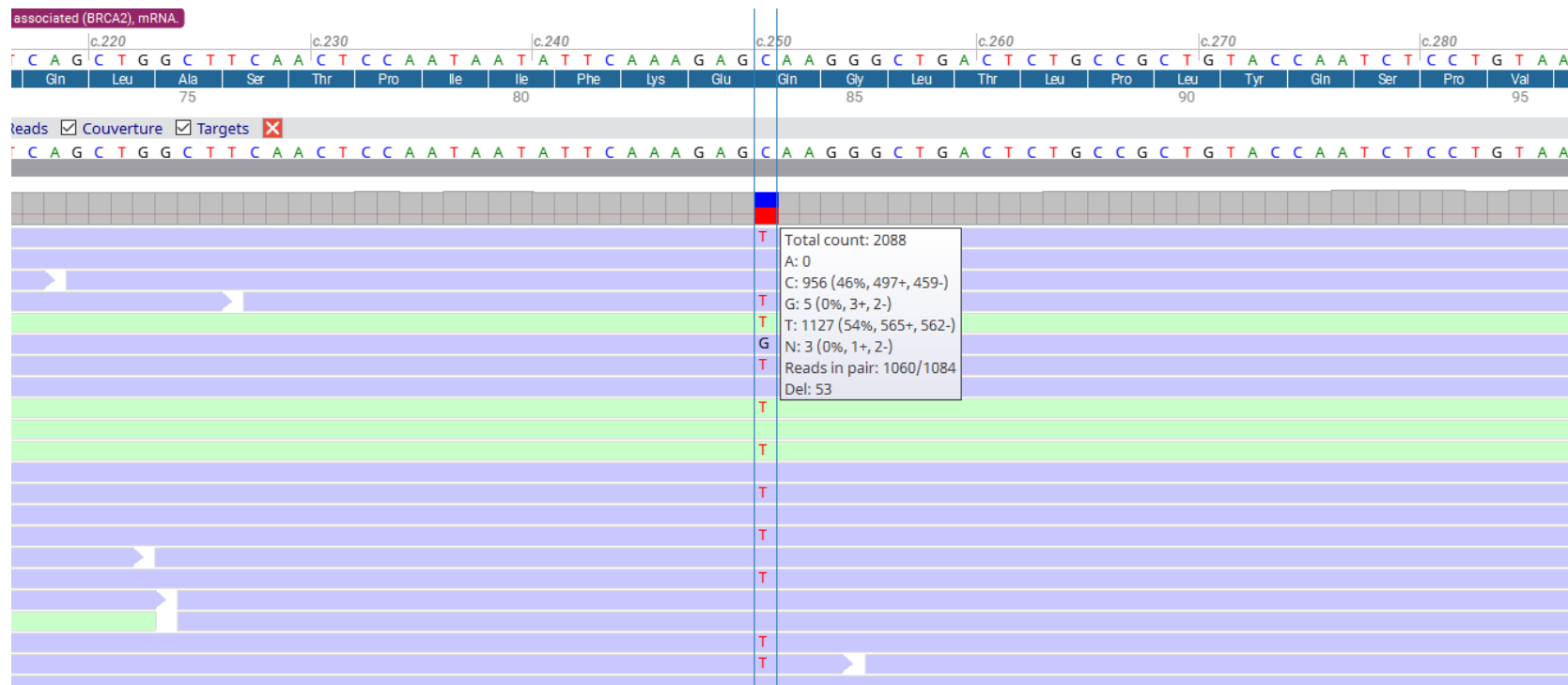
Cas clinique

- 2014 : diagnostic de CCI sein droit RH+ HER2- chez une patiente de 41 ans traitée par chimiothérapie, mastectomie et hormonothérapie (CI à la radiothérapie / pb cardiaques)
- 2020 : découverte fortuite d'une lésion lytique hypermétabolique du bassin et de L5 : métastase d'un carcinome infiltrant d'origine mammaire
- 01/2021 Début de letrozole puis ajout palbociclib
- 03/2021 scintigraphie osseuse : découverte hyperfixation au niveau de l'orbite sur l'os frontal gauche.
09/2021: suspicion de progression lésion frontale gauche avec extension méningée par contiguïté
- **01/2022 : (ATCD : Ostéosarcome du fémur à 13ans) -> Oncogénétique => variant pathogène constitutionnel de *BRCA2* c.250C>T p.(Gln84*) . PPS : olaparib**
- 06/2022 : réponse métabolique complète
- 09/2022 : Réapparition de plusieurs foyers hyperfixants osseux au TEP => capécitabine

- 01/2023 : progression osseuse => Radiothérapie puis changement de traitement pour L4 = TRASTUZUMAB
- 03/2023 : DERUXTECAN en accès précoce
- 05/2023 : réponse partielle osseuse et frontale gauche
- 08/2023 : progression osseuse => L5 = ERIBULINE
- 11/2023 : réponse partielle métabolique mais hémoglobine à 5 g/dl sur cystite hémorragique IRM pelvienne : épaissement étendu de la paroi vésicale latérale droite : Arrêt eribuline remplacée par TAMOXIFENE
- TEP du 02/2024 : progression osseuse
- RCP du 23/02/2024 : Faire **recherche de mutation *ESR1* sur ADN libre circulant** : si présence de la mutation, demander un accès compassionnel à l'elacestrant :
- Séquençage d'un **panel de gènes incluant *ESR1* et *BRCA1/2*** :
 - Concentration d'ADN libre circulant : 13.63 ng/mL de plasma.
 - **Absence de variation pathogène de *ESR1* détectée**

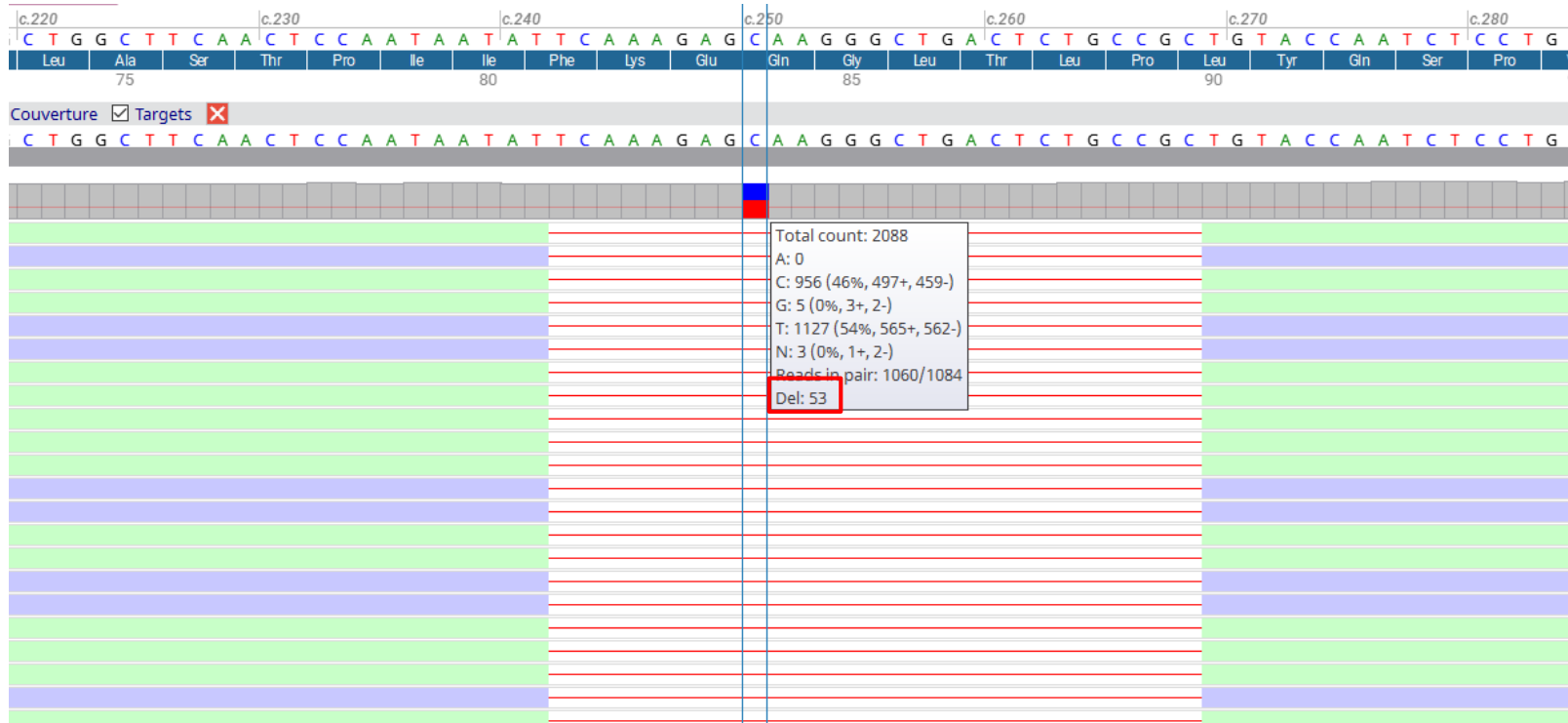
Place de la « biopsie liquide » dans la prise en charge des cancers mammaires

NM_000059.4(BRCA2):c.250C>T p.(Gln84*) (VAF : 53 %)



Place de la « biopsie liquide » dans la prise en charge des cancers mammaires

NM_000059.4(BRCA2):c.243_269del p.(Phe81_Pro89del) (VAF : 2,8 %) = mutation de réversion





Professeur Thierry Frébourg

Merci de votre attention