



HAL
open science

Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire : diagnostic et implications thérapeutiques

Meriem Koual, Géraldine Perkins, Nicolas Delanoy, Céline Crespel, Jacques Medioni, Huyên-Thu Nguyen-Xuan, Nathalie Douay-Hauser, Hélène Blons, Marie-Aude Le Frère-Belda, Diane Molière, et al.

► To cite this version:

Meriem Koual, Géraldine Perkins, Nicolas Delanoy, Céline Crespel, Jacques Medioni, et al.. Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire : diagnostic et implications thérapeutiques. *Annales de Pathologie*, 2020, 40, pp.70 - 77. 10.1016/j.annpat.2020.01.004 . hal-03490412

HAL Id: hal-03490412

<https://hal.science/hal-03490412>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial | 4.0 International License

**Titre : Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire :
diagnostic et implications thérapeutiques**

**Title : Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome: diagnosis and therapeutic
implications**

Meriem Koual^{1,2,3}, Géraldine Perkins^{4,5}, Nicolas Delanoy^{1,6}, Céline Crespel^{1,6}, Jacques Medioni^{1,6}, Huyên-Thu Nguyen-Xuan^{1,2}, Nathalie Douay-Hauser², Hélène Blons^{1,4,7}, Marie-Aude Le Frère-Belda⁸, Diane Molière⁵, Guillaume Achen², Claude Nos², Vincent Balaya^{1,2}, Rosa Montero², Pierre Laurent-Puig^{1,4,5}, Anne-Sophie Bats^{1,2,4}.

1) Faculté de Médecine Paris Descartes, Université de Paris, Paris, France

2) APHP.Centre, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Chirurgie Cancérologique Gynécologique et du Sein, Paris, France

3) INSERM UMR-S 1124, Université de Paris, Centre Universitaire des Saints-Pères, Paris, France

4) Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM, CNRS, Sorbonne Université, USPC, Université Paris Descartes, Université Paris Diderot, Equipe labellisée Ligue Nationale contre le cancer, Paris, France

5) APHP.Centre, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Oncogénétique, Paris, France

6) APHP.Centre, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Oncologie médicale, Paris, France

7) APHP.Centre, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Biochimie, Paris, France

8) APHP.Centre, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Anatomopathologie, Paris, France

Auteur correspondant : Pr Anne-Sophie BATS

Service de Chirurgie Cancérologique Gynécologique et du sein

Hôpital Européen Georges-Pompidou

20, Rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15, France

Tel: +331 56 09 35 83

Fax: +331 56 09 25 82

E-mail: anne-sophie.bats@aphp.fr

Résumé

Les patientes porteuses d'une mutation du gène BReast Cancer 1 ou 2 (BRCA) ont une prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire. Ces mutations génétiques délétères sont celles les plus couramment impliquées dans les cancers héréditaires du sein et de l'ovaire. La consultation d'oncogénétique joue un rôle clé dans l'identification des patientes à risque et la recherche et l'identification de la mutation chez la patiente et ses apparentés. La mise en évidence d'une mutation BRCA doit conduire à une surveillance rapprochée et peut justifier d'une chirurgie prophylactique mammaire et/ou annexielle dont les indications et les modalités sont détaillées par l'Institut National du Cancer (INCa). Les inhibiteurs de poly-(ADN-riboses) polymérase (PARP), dont le plus connu est l'olaparib, ont une efficacité majeure dans la prise en charge des cancers épithéliaux de l'ovaire chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA et les nombreuses études en cours élargiront probablement les indications dans un futur proche.

Mots clés : Mutation BRCA1/2, syndrome ovaires/seins, inhibiteurs de PARP, olaparib

Summary

Patients who carry the BReast Cancer 1 or 2 (BRCA) gene mutations have an underlying hereditary predisposition for breast and ovarian cancers. These deleterious genetic mutations are the most common ones implicated in hereditary breast and ovarian cancers. Oncogenetic counselling plays a key role in identifying patient for BRCA testing and for mutation identification. BRCA1/2 carriers have to be followed up regularly and may justify breast and/or adnexal prophylactic surgery, according to the French national cancer institute guidelines (INCa). Poly- (DNA-riboses) polymerases inhibitors, notably olaparib, have a major role in the management of epithelial ovarian cancer in patient with BRCA mutation and many studies are ongoing to expand their indications in a near future.

Key words: BRCA1/2 mutation, breast/ovarian syndrome, PARP inhibitors, olaparib

Introduction

Le cancer du sein, avec 58459 nouveaux cas en France en 2018, est le 1^{er} cancer de la femme et la première cause de mortalité par cancer chez la femme (1).

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Outre le sexe (plus de 99% des cancers du sein touchent les femmes), les quatre principaux facteurs de risque de cancer du sein sont :

- L'âge : l'incidence augmente après 30 ans avec un pic entre 50 et 74 ans;
- Les antécédents personnels de certaines maladies cancéreuses (par exemple, cancer du sein, de l'ovaire et/ou de l'endomètre) ;
- Les antécédents familiaux de cancers liés (sein, ovaire, ...) ;
- Les prédispositions génétiques au cancer du sein.

D'autres facteurs ont également été identifiés :

- Certains traitements hormonaux de la ménopause (2-3);
- La consommation de tabac et d'alcool (4);
- L'obésité et le surpoids ainsi que l'activité physique limitée ou inexistante (5)
- Les facteurs hormonaux endogènes : une ménarche précoce (avant 12 ans), la nulliparité, une 1^{ère} grossesse tardive (après 30 ans), l'absence d'allaitement, une ménopause tardive.

Ce cancer survient dans un contexte de prédisposition héréditaire dans 5 à 10% des cas, principalement en rapport avec la mutation du gène *BRCA1* (pour BReast Cancer 1 : gène 1 du cancer du sein) ou *BRCA2* (pour BReast Cancer 2 : gène 2 du cancer du sein). Il existe d'autres prédispositions héréditaires au cancer du sein, comme le syndrome de Li Fraumeni, l'ataxie-télangiectasie, le syndrome de Cowden et le syndrome de Peutz-Jeghers, qui ne seront pas détaillées dans cet article (6).

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2*

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* codent pour des protéines impliquées notamment dans la transcription, la régulation du cycle et la réparation d'ADN, lors de cassures double brin, par le mécanisme de la réparation par recombinaison homologue (7-9). L'ADN d'une cellule est continuellement exposée à des agents génotoxiques endogènes, tels que des espèces réactives de l'oxygène produites par le métabolisme cellulaire ou des agents environnementaux comme les rayons UV, rayons X ou certains produits chimiques. Lors de son fonctionnement physiologique, l'ADN d'une cellule subit des milliers de ruptures simple brin par jour qui sont réparés par un système enzymatique complexe qui joue un rôle majeur dans la préservation de l'intégrité du génome. Lorsqu'il survient un événement (mutation sur le deuxième allèle ou perte d'hétérozygotie) qui s'ajoute à la mutation constitutionnelle d'un gène *BRCA*, la protéine est soit non fonctionnelle soit non produite, entraînant un déficit du système de réparation homologue. Le relais est alors pris par des voies alternatives de réparation de l'ADN beaucoup moins stables sur le plan génomique et considérées comme mutagènes par rapport à la voie par recombinaison homologue. Cela peut entraîner l'activation d'oncogènes ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur, ce qui explique le potentiel carcinogène accru de ces mutations.

Ces mutations, lorsqu'elles sont présentes au niveau constitutionnel, sont de transmission autosomique dominante. On estime qu'environ 2 femmes sur 1000 sont porteuses d'une mutation du *BRCA1* ou du *BRCA2* (10).

Risque de cancers associés à une mutation *BRCA1* ou *BRCA2*

Le risque cumulé de cancer du sein chez les personnes âgées de 80 ans est estimé à 72% en cas de mutation *BRCA1* et à 69% pour les porteuses de mutation *BRCA2* (10). Le risque de cancer du sein augmente dès l'âge de 30 à 40 ans en cas de mutation *BRCA1* et dès 40 à 50 ans pour les porteuses de mutation *BRCA2*.

Les cancers du sein liés à une mutation *BRCA1* sont plus souvent "triple négatif" (c'est-à-dire qu'ils n'expriment pas le récepteur aux œstrogènes ni à la progestérone et ne présentent pas de sur-expression de l'oncoprotéine HER2 et sont souvent plus agressifs que les formes sporadiques. Les cancers du sein liés à une mutation *BRCA2* n'ont pas été associés à un phénotype particulier mais semblent associés à une plus grande fréquence de haut grade et de récepteurs positifs (11-12).

Ces mutations exposent également à un sur-risque de cancer de l'ovaire. En effet, 15% à 20% des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte génétique, en premier lieu en rapport avec une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* (13). Le cancer de l'ovaire est un cancer rare (5193 nouveaux cas en France en 2018), mais souvent diagnostiqué à un stade avancé et associé à un mauvais pronostic (3479 décès en 2018). Chez les patientes porteuses d'une telle mutation, le risque cumulé de cancer épithélial de l'ovaire à 80 ans est estimé à 44% pour *BRCA1* et 17% pour *BRCA2* (10).

Ces mutations, présentes également chez des hommes, les exposent à un risque accru de cancer. Les mutations *BRCA1/2* sont retrouvées dans environ 10% des cancers du sein chez l'homme et 2% des cas de cancer de la prostate (environ 6% des cas de cancer de prostate métastatique) (14). On estime que le risque de cancer du sein chez les hommes porteurs de mutations *BRCA2* et *BRCA1* est respectivement de 5-10% et 2-5% (15-16). Les estimations du risque de cancer de la prostate au cours de la vie sont d'environ 20% et 40% pour les porteurs de mutations *BRCA1* et *BRCA2* (17). La mutation *BRCA2* est associée à des cancers de la prostate plus agressifs et la recherche de ces mutations est recommandée aux Etats Unis pour les cancers de prostate de stades avancés. Une étude américaine montre cependant que les hommes sont 10 fois moins dépistés que les femmes, alors même que l'identification d'une mutation pourrait permettre le dépistage des apparentés et la réduction du risque de cancer (18). Les auteurs soulignent le manque de sensibilisation des patients mais aussi des

médecins et d'autres proposent de renommer ce syndrome communément appelé "syndrome seins/ovaires" en "King syndrome", en référence au Dr Mary-Claire King, pionnière de la génétique du cancer ayant reconnu que les cancers héréditaires du sein et de l'ovaire pourraient être expliqués par un seul gène en 1990 (19). Changer le nom de ce syndrome aiderait en effet à comprendre qu'il peut survenir quel que soit le sexe, qu'il peut être transmis à travers la lignée masculine et que d'autres cancers que le sein et l'ovaire peuvent survenir dans cette population, en particulier des cancers de prostate, des mélanomes et des cancers du pancréas (20).

Circonstances de diagnostic de la prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire

Plus de 50 000 consultations d'oncogénétiques en rapport avec un syndrome seins/ovaires ont été réalisées en France en 2016 (Tableau 1). Le diagnostic de cette prédisposition héréditaire peut être fait chez un sujet indemne, le plus souvent en raison d'antécédents multiples de cancers dans la famille. Il existe en effet un score familial d'analyse de l'arbre généalogique pour valider l'indication d'une consultation d'oncogénétique et envisager une recherche de mutations : le score d'Eisinger (21) (Tableau 2). Ce score permet également de graduer le risque de prédisposition génétique de cancer du sein en l'absence de mutation familiale identifiée.

Si le score d'Eisinger calculé pour une patiente est inférieur à 3 et si elle a plus de 50 ans, elle est éligible au programme de dépistage organisé.

Si le score d'Eisinger est égal ou supérieur à 3, le niveau de risque de la patiente sera évalué en fonction de son arbre généalogique et de son âge, au cours d'une consultation d'oncogénétique. L'oncogénéticien pourra alors envisager des recherches génétiques pouvant conduire au diagnostic d'une mutation constitutionnelle. À l'issue de la consultation

d'oncogénétique et/ou de la recherche de mutations, le risque peut être considéré comme élevé ou très élevé et conditionne les modalités de surveillance de la patiente.

Le diagnostic peut également être fait chez une patiente développant un cancer du sein ou un cancer de l'ovaire. Les patientes ayant présenté un cancer du sein tout type confondu avant 36 ans ou un cancer du sein triple négatif avant 51 ans doivent bénéficier d'une consultation oncogénétique. Cette consultation doit également être proposée à tout homme ayant un cancer du sein. Concernant les cancers de l'ovaire, toute patiente diagnostiquée doit bénéficier de la recherche de mutation somatique de *BRCA1/2*, c'est-à-dire dans la tumeur, suivie d'une recherche de mutation constitutionnelle en cas de positivité. La consultation d'oncogénétique doit être proposée à toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de moins de 70 ans, indépendamment du résultat du test somatique. En effet, comme nous le détaillerons plus loin, l'identification des patientes porteuses de la mutation est indispensable depuis l'émergence des inhibiteurs de poly-(ADN-riboses) polymérase (PARP) qui améliorent significativement la survie des patientes porteuses d'une mutation.

Modalités de surveillance et chirurgie prophylactique

Les patientes indemnes de cancer mais présentant une prédisposition héréditaire avec mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* identifiée, sont à très haut risque de développer un cancer justifiant une surveillance adaptée et rapprochée et parfois une chirurgie prophylactique. Elles requièrent une prise en charge spécialisée.

Le réseau Sein A Risque (SAR) APHP, étendu à 8 hôpitaux de l'APHP et labellisé par l'INCa a été mis en place pour améliorer la prise en charge de ces patientes. Au sein de chaque site, une équipe multidisciplinaire regroupe des gynécologues, oncogénéticiens, radiologues, chirurgiens plasticiens et psychologues. Les modalités de surveillance ainsi que les indications de chirurgie prophylactique ont été notées dans le référentiel du réseau, qui se

base sur les dernières recommandations de l'INCa (22). Des réunions de concertation pluridisciplinaires hebdomadaires permettent d'établir le plan personnalisé de suivi des patientes et de ses apparentés ainsi que de valider l'indication de chirurgie prophylactique éventuelle. Les patientes doivent bénéficier d'un examen clinique semestriel et d'une imagerie annuelle par IRM mammaire, mammographie ± échographie mammaire à partir de l'âge de 30 ans (ou avant en cas de forme très précoce dans la famille) jusqu'à 65 ans. A partir de 65 ans, la mammographie annuelle remplace le reste de l'imagerie. Une chirurgie prophylactique mammaire (mastectomie bilatérale prophylactique avec reconstruction mammaire si la patiente le souhaite) peut être proposée à partir de 30 ans et une chirurgie annexielle (annexectomie bilatérale) à partir de 40 ans (mutation *BRCA1*) ou 45 ans (mutation *BRCA2*). Un schéma récapitule des modalités de surveillance et des indications de chirurgie prophylactique (chez les patientes porteuses de mutation non atteinte de cancer) (Figure 1).

Impact thérapeutique d'une mutation des gènes *BRCA1/2*

Les inhibiteurs de poly-(ADN-riboses) polymérases (PARP)

Les PARP sont des enzymes qui, comme les protéines BRCA, sont impliquées dans la réparation de l'ADN pour les cassures simple brin.

Ces voies de réparation par les protéines BRCA (cassure double brin) et les enzymes PARP (cassure simple brin) sont complémentaires : si l'une des voies est déficiente et que l'on bloque l'autre, on aboutit, par le phénomène de *léthalité synthétique*, à la mort cellulaire par apoptose (Figure 4). Le principe repose sur le fait qu'une cellule présentant 2 mutations viables individuellement à l'état hétérozygote deviennent létales lorsqu'elles sont associées. Les cassures simples brin non réparées du fait de l'inhibition de PARP se transforment en cassures double brin au cours de la réplication, non réparées par le système de réparation homologue en cas de mutation *BRCA1* ou *BRCA2*, ce qui entraîne un arrêt du cycle cellulaire

conduisant à l'apoptose de la cellule : on parle alors de double blocage. Les inhibiteurs de PARP ont été proposés et développés principalement dans le cancer de l'ovaire, puis du sein, en cas de mutation *BRCA* somatique ou constitutionnelle et plus récemment de façon plus élargie, avec des résultats positifs significatifs en particulier dans le cancer de l'ovaire.

Inhibiteurs de PARP et cancer de l'ovaire

Le traitement des cancers épithéliaux de l'ovaire repose en premier lieu sur la chirurgie de cytoréduction complète et la chimiothérapie à base de Carboplatine et de Taxol, avec un taux de survie sans récurrence à 5 ans qui se situe autour de 30% pour les cancers de stades avancés (III et IV), qui représentent trois quarts des cancers à leur prise en charge initiale (23). Malgré l'amélioration de la prise en charge chirurgicale et oncologique, la plupart des patientes vont récidiver dont 75% dans les 2 années qui suivent. Le traitement de la récurrence a longtemps reposé sur la chimiothérapie de deuxième ligne et plus récemment sur l'élargissement des indications chirurgicales. De plus, ces dernières années ont vu naître l'introduction des thérapies ciblées dans le traitement initial et la prise en charge des récurrences. Les anti-angiogéniques (bevacuzimab) ont dans un premier temps été proposés pour les patientes à haut risque de récurrence (stade III avec résidu tumoral > 1 cm après chirurgie première et patiente inopérable d'emblée stade II et IV), avec une amélioration significative du pronostic des patientes (Etude ICON7, 24).

Les inhibiteurs de PARP ont montré leur efficacité dans les rechutes du cancer de l'ovaire dès 2011 dans plusieurs études de phase 2, en maintenance quel que soit le statut *BRCA*, avec une efficacité plus marquée chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA1* ou *BRCA2* et les rechutes platine sensibles (25-28). L'olaparib a été le premier inhibiteur de PARP à obtenir les autorisations de mise sur le marché en traitement d'entretien chez les patientes porteuses d'une mutation (constitutionnelle ou somatique) de *BRCA1* ou *BRCA2* en rechute platine sensible en décembre 2014, ce traitement ayant montré une amélioration de la survie sans

progression (SSP) des patientes dans cette indication (SSR=11,2 mois (IC 95%=8,3-non calculable) dans le groupe olaparib versus 4,3 mois (IC 95%=3-5,4) dans le groupe placebo ($p<0,0001$)) (29-30).

L'étude de phase 3 randomisée SOLO2 a confirmé l'efficacité de ce traitement en entretien après réponse à la chimiothérapie, toujours en cas de rechute platine sensible et en cas de mutation *BRCA1* ou *BRCA2* identifiée (augmentation significative de la SSP dans le groupe olaparib par rapport au placebo (HR = 0,30 (IC à 95 % [0,22-0,41] ; $p < 0,0001$; médiane 19,1 mois sous olaparib versus 5,5 mois sous placebo) (31). Plus récemment, les résultats de l'étude SOLO1 montrant une SSP à 3 ans de 60% dans le groupe olaparib en maintenance versus 27% dans le groupe placebo (OR=0,30, IC95%= 0,23-0,41, $p<0,001$) ont élargi les indications du traitement de maintenance par olaparib à toutes les patientes porteuses d'une mutation (constitutionnelle ou somatique) de *BRCA1* ou *BRCA2*, après la chimiothérapie et pour une durée de 2 ans (en dehors de toute rechute), soulignant ainsi l'importance de connaître le statut BRCA somatique et constitutionnel dès la prise en charge initiale (32).

Plusieurs autres inhibiteurs de PARP ont montré leur efficacité en maintenance, en dehors de toute mutation *BRCA1* ou *BRCA2* identifiée comme le Niraparib (Etude NOVA, 33) et le rucaparib (Etude ARIEL 3, 34). L'efficacité en maintenance du Niraparib a également été démontrée dans l'étude PRIMA chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA ou présentant une déficience en recombinaison homologue mais également, dans une moindre mesure, chez les autres patientes, élargissant ainsi le spectre d'activité des inhibiteurs de PARP en 1^{re} ligne thérapeutique à toutes les patientes, quel que soit le statut mutationnel *BRCA* ou le statut de la recombinaison homologue (35). Les différentes associations chimiothérapie/inhibiteurs de PARP ± anti-angiogéniques sont également en cours d'évaluation, sur des cohortes de patientes porteuse ou non de mutation, avec des premiers

résultats positifs pour l'association olaparib/bevacizumab dans le traitement d'entretien après chimiothérapie dans l'étude PAOLA1, en particulier chez les patientes avec mutation *BRCA1* ou *BRCA2* et les patientes présentant des défauts de la recombinaison homologue (Résultats présentés à l'European Society of Medical Oncology Annual Congress, 36).

Inhibiteurs de PARP et cancer du sein

Plusieurs inhibiteurs de PARP ont été étudiés en monothérapie dans le cancer du sein au stade avancé ou métastatique. L'étude de phase 3 OLYMPIAD a évalué l'efficacité de l'olaparib versus chimiothérapie chez les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle de *BRCA1* ou *BRCA2* atteinte d'un cancer du sein HER2 négatif métastatique (critères d'inclusion : traitement par anthracyclines ou taxanes, patientes ayant bénéficié de maximum 2 lignes de chimiothérapie et si traitement antérieur par sels de platine, absence de progression pendant le traitement et intervalle libre de plus de 12 mois si utilisés en néoadjuvant). Les patientes étaient randomisées dans le groupe olaparib ou chimiothérapie. L'étude a montré une augmentation significative de la SSP dans le groupe olaparib : 7 mois versus 4,2 mois (OR=0,58, IC 95%= 0,43-0,80) mais pas de la survie globale. Le traitement a reçu l'approbation de l'agence américaine du médicament (FDA) dans cette indication en Janvier 2018 (37). Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude EMBRACA avec le Tinzaparib (SSP : 8,6 versus 5,6 mois, HR = 0,54, IC. 95% (0,41-0,71) sans effet là encore sur la survie globale (38). En France, le Talazoparib a reçu une autorisation de mise sur le marché en Juin 2019 pour les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec mutation germinale et/ou somatique de *BRCA1* ou *BRCA2* prouvée (Cancers RH+ ou RH-, HER2-, patientes ayant reçu ≥ 1 chimiothérapie par anthracyclines et/ou taxanes, absence de situation de résistance aux sels de platine et pour les patientes RH+, un épuisement ou non éligibilité à l'hormonothérapie). Plusieurs autres études sont en cours pour les cancers au stade précoce avec différents inhibiteurs de PARP en monothérapie (étude

OLYMPIA, olaparib en adjuvant) ou en combinaison avec la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'immunothérapie.

Enfin, la connaissance du statut *BRCA* d'une patiente peut avoir un impact sur la prise en charge chirurgicale d'un cancer du sein, pouvant faire proposer une mastectomie totale plutôt qu'un traitement conservateur voire parfois une mastectomie controlatérale prophylactique dans le même temps.

Conclusion

L'émergence des inhibiteurs de PARP ces dernières années avec une amélioration très significative de la survie globale chez les patientes atteintes de cancer de l'ovaire porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* impose la recherche de ces mutations au niveau somatique et constitutionnelle dans le même temps en cas de diagnostic avant 70 ans, chez toutes patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, avec un rendu du résultat en somatique dans un délai maximum de 6 semaines selon un rapport d'expert du groupe Génétique et Cancer. Cela impose une collaboration étroite entre les chirurgiens, les oncogénéticiens et les anatomo-pathologistes et une organisation au niveau national afin de garantir à toutes les patientes une prise en charge optimale. La place des inhibiteurs de PARP dans le cancer du sein, notamment dans les stades précoces, est encore en cours d'évaluation avec des résultats attendus dans les mois qui viennent. De façon plus générale, l'identification d'une mutation chez une patiente doit conduire au dépistage de tous les apparentés du premier degré quel que soit le sexe afin de proposer une surveillance adaptée, une prise en charge psychologique ainsi qu'une chirurgie prophylactique mammaire et/ou annexielle à partir d'un certain âge, cette dernière étant la seule démarche ayant prouvé une réduction du risque de survenue du cancer.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

Légendes des figures

Figure 1 : Modalités de surveillance et indications de chirurgie prophylactique des patientes ayant une mutation identifiée du gène BRCA1 ou BRCA2 (39)

pas de légende

Figure 1 : Monitoring procedures and indication for prophylactic surgery in patients with identified mutation in BRCA1 or BRCA2 (39)

No legend

Figure 2 : Mode d'action des inhibiteurs de PARP : principe de létalité synthétique

Légende : Les cellules subissent des agressions responsables d'altérations de l'ADN cellulaire qui peuvent aboutir à des cassures simple brin de l'ADN. Dans une cellule normale, la réparation de l'ADN se fait par divers mécanismes liés aux PARP (poly-ADP-ribose-polymérase) et aux protéines BRCA (A). Dans une cellule avec mutation BRCA, l'inhibition de PARP entraîne une non réparation des cassures mono brins, qui entraînent des cassures double brin, elles-mêmes non réparées car le système de réparation homologue ne fonctionne pas. Ce qui entraîne une mort cellulaire. (B).

Figure 2 : Mode of action of PARP inhibitors : principle of synthetic lethality

Legend : Cells are subjected to attacks responsible for alterations in cellular DNA which can lead to single strand breaks in DNA. In a normal cell, DNA is repaired by various mechanisms linked to PARP (poly-ADP-ribose) and BRCA proteins (A). In a cell with BRCA mutation, inhibition of PARP leads to non-repair of single-strand breaks, which lead to double-strand breaks, which are themselves not repaired because the homologous repair does not work, which leads to cell death (B)

Références

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321–33.
3. Modena MG, Sismondi P, Mueck AO, Kuttann F, Lignières Bd, Verhaeghe J, et al. New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. *Maturitas*. 2005 Sep 16;52(1):1–10.
4. Richard J, Beck F. Tendances de long terme des consommations de tabac et d'alcool en France, au prisme du genre et des inégalités sociales. Numéro thématique. Les femmes au coeur du risque vasculaire. *Bull Epidemiol Hebd*. 2016-03-08;(7-8):126-33.
5. International Agency for Research on Cancer. Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. Lyon; IARC 2018 p.271. Disponible à partir de l'URL : http://gco.iarc.fr/resources/paf-france_fr.php.
6. Cohen-Haguenaer O. Prédilection héréditaire au cancer du sein. *Medecine/sciences* 2019, 35: 138-51.
7. West SC. Molecular views of recombination proteins and their control. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003 ; 4 : 435-45. 7.
8. Gudmundsdottir K, Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene* 2006 ; 25 : 5864-74. 9.

9. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 2011 ; 12 : 68-78.
10. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112.
11. Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I, Buys SS, Catalano E, Daly MB, et al. BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol* 2007; 31 : 121-8 3.
12. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, Gusterson BA, Anderson TJ, van de Vijver MJ, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 : 1138-45.
13. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 2019 Mar 23;393(10177):1240-1253.
14. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *NEngl J Med*. 2016 Aug 4;375(5):443-53.
15. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BA, Easton DF, et al: BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res* 4:R2, 2002
16. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S, et al: Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 99:1811-1814, 2007.

17. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*. 2019 Sep 5. pii: S0302-2838(19)30675-X.
18. Childers KK, Maggard-Gibbons M, Macinko J, Childers KK, et al. National Distribution of Cancer Genetic Testing in the United States: Evidence for a Gender Disparity in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Jun 1;4(6):876-879.
19. Pritchard CC. New name for breast-cancer syndrome could help to save lives. *Nature*. 2019 Jul;571(7763):27-29.
20. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers Associated with BRCA1 and BRCA2 Mutations other than Breast and Ovarian Cancer. 2015 Jan 15; 121(2): 269–275.
21. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. *Bull Cancer* 2004;91(4):219-37.
22. Recommandations INCa
https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage.
23. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017; 14: 9-32.
24. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29;365(26):2484-96.
25. Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H, Swenerton K, Robidoux A, Tonkin K, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian

- carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 852-861.
26. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *Clin Oncol.* 2015; 33: 244-250.
 27. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 75-87.
 28. Oza AM, Tinker AV, Oaknin A, Shapira-Frommer R, McNeish IA, Swisher EM, et al. Antitumor activity and safety of the PARP inhibitor rucaparib in patients with high-grade ovarian carcinoma and a germline or somatic BRCA1 or BRCA2 mutation: integrated analysis of data from Study 10 and ARIEL2. *Gynecol Oncol.* 2017; 147: 267-275.
 29. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Engl J Med.* 2012; 366: 1382-1392.
 30. 29. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 852-861.
 31. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1274-1284.

32. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379: 2495-2505.
33. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2154-2164.
34. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390: 1949-1961.
35. González Martín A, Pothuri B, Vergote I, Christensen RD, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study). *Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v851-v934.* 10.1093/annonc/mdz394.
36. Ray-Coquard IL, Pautier P, Signata S, Pérol D, González Martín A, Sevelde P, et al. Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial: Olaparib plus bevacizumab (bev) as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer. *Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v851-v934.* 10.1093/annonc/mdz394.
37. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 10;377(6):523-533.
38. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018 Aug 23;379(8):753-763.
39. Dispositif national d'oncogénétique, site de l'INCa

<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-desoins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>

40. Synthèse INCa mai 2017 : Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 /
Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque

<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2-Detection-precoce-du-cancer-du-sein-et-des-annexes-et-strategies-de-reduction-du-risque>

Figure 1 : Modalités de surveillance et indications de chirurgie prophylactique des patientes ayant une mutation identifiée du gène BRCA1 ou BRCA2 (39)

SCHÉMA 1 FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER

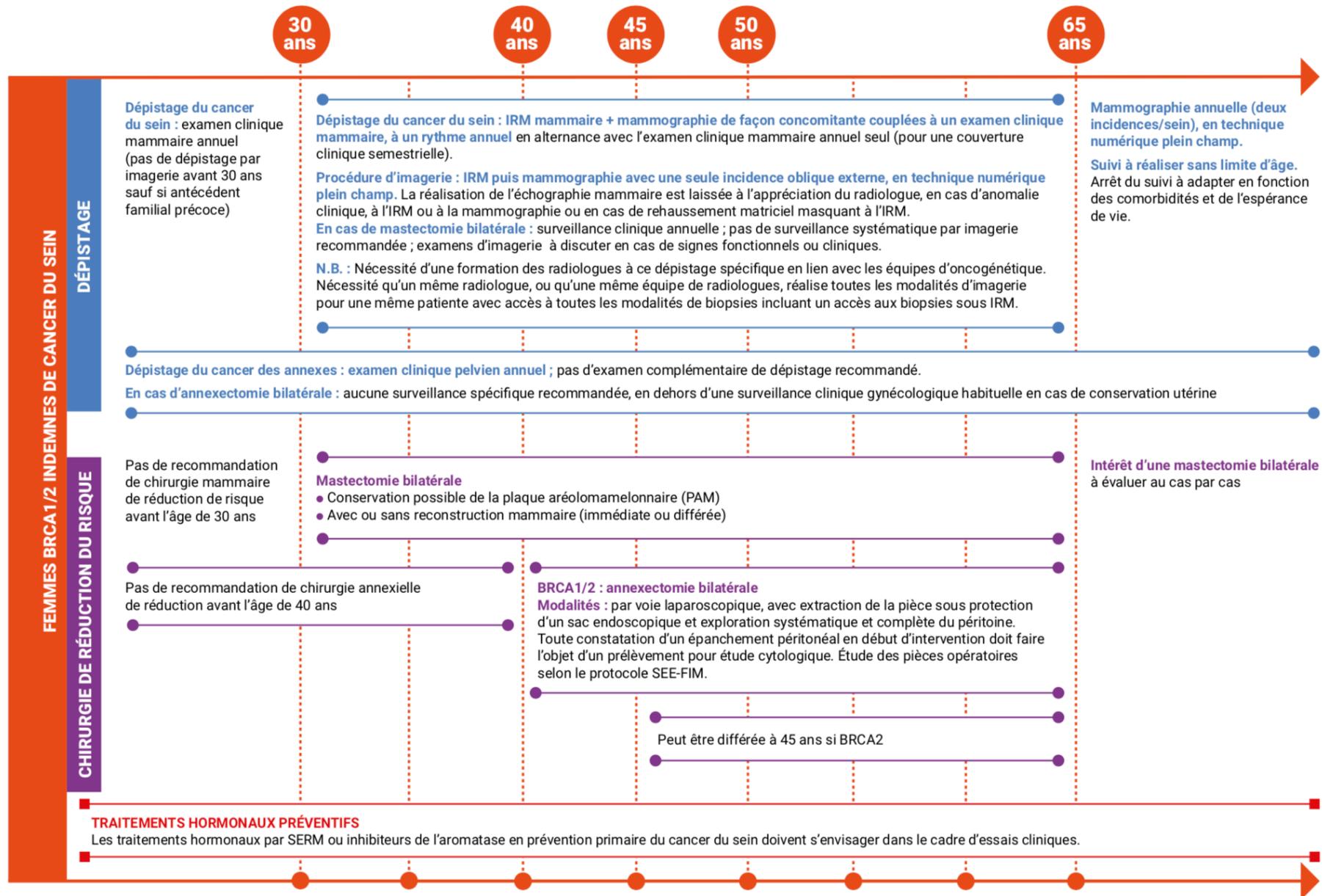


Figure 2 : Mode d'action des inhibiteurs de PARP : principe de létalité synthétique

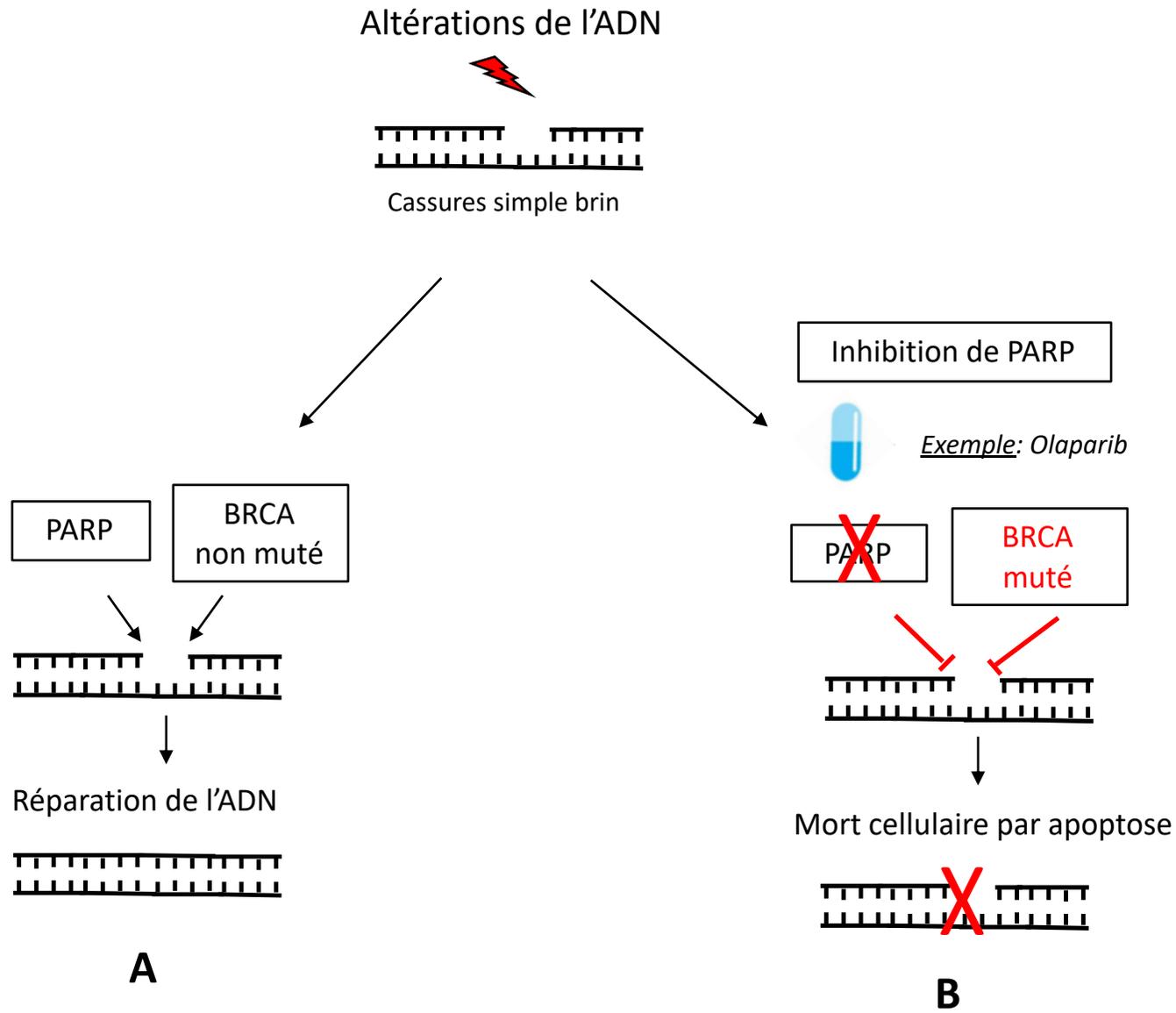


Tableau 1:

Consultations génétiques en rapport avec un syndrome seins/ovaires en France sur 2014-2015 (38).

Genetic consultations related to a breast / ovarian syndrome in France in 2014-2015.

			
	2014	2015	2016
SYNDROME SEINS-OVAIRES (comprenant les cancers de l'ovaire isolés)			
Nombre total de consultations dédiées au syndrome seins-ovaires	39 133	45 430	51 971
Parmi elles, nombre de consultations dédiées aux cancers de l'ovaire isolés	1 642	2 445	3 374
Moyenne régionale du nombre de consultations pour 100 000 habitants	55	63	72
Cas index ayant bénéficié d'un test génétique en lien avec le syndrome seins-ovaires	11 688	14 700	17 821
Cas index identifiés comme porteurs d'une mutation en lien avec le syndrome seins-ovaires	1 207	1 610	1 762
Délai médian de réalisation du test génétique complet chez un cas index	33 sem	34 sem	24 sem
Apparentés chez lesquels une mutation en lien avec le syndrome seins-ovaires est recherchée	5 071	5 302	6 417
Apparentés identifiés comme porteurs d'une mutation en lien avec le syndrome seins-ovaires	2 087	2 284	2 504
Délai médian de réalisation du test génétique ciblé chez un apparenté	4 sem	4 sem	6 sem
Personnes ayant reçu un PPS quelle que soit l'année d'identification de la prédisposition	3 101	4 458	4 732
↳ Parmi elles, nombre ayant bénéficié d'au moins une séquence de suivi	1 817	3 350	3 091

Tableau 2 :

Critères d'EISINGER.

EISINGER criteria.

CALCUL DU SCORE D'EISINGER ET CONDUITE A TENIR	
Mutation BRCA 1/2 identifiée dans la famille.....	5
Cancer du sein chez une femme avant 30 ans.....	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans.....	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans.....	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans.....	1
Cancer du sein chez un homme.....	4
Cancer de l'ovaire avant 70 ans.....	4
RESULTATS	3 ou+:
	Consultation oncogénétique
	Inférieur à 3:
	Dépistage organisé