

Les enjeux et la place de l'oncogénétique pour le cancer du sein et de l'ovaire

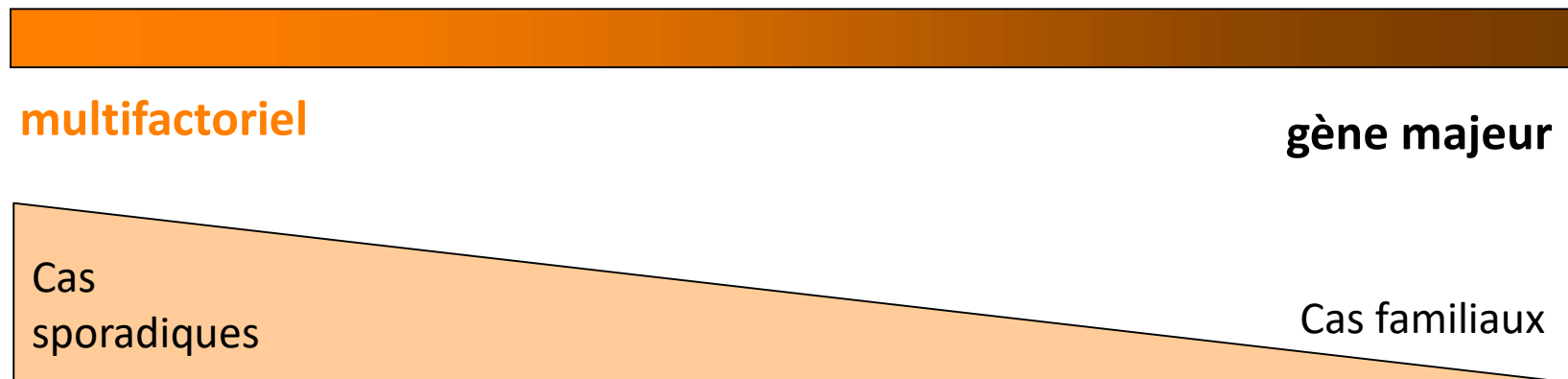
Antoine DE PAUW
Conseiller en Génétique

Séminaire – Math for Genomics
27 mai 2021

1 - Éléments de contexte

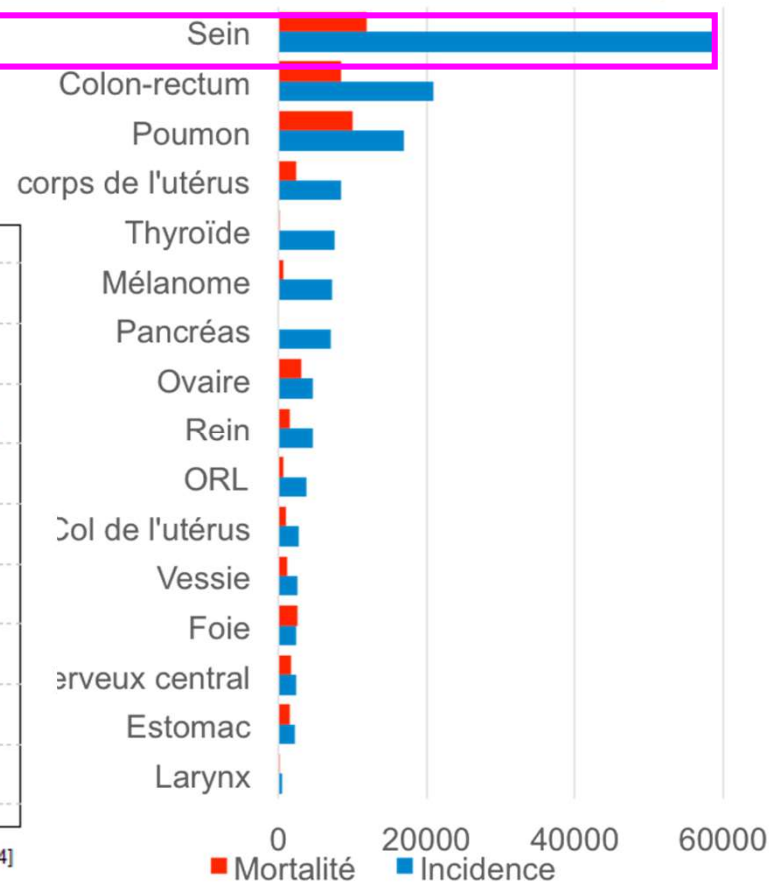
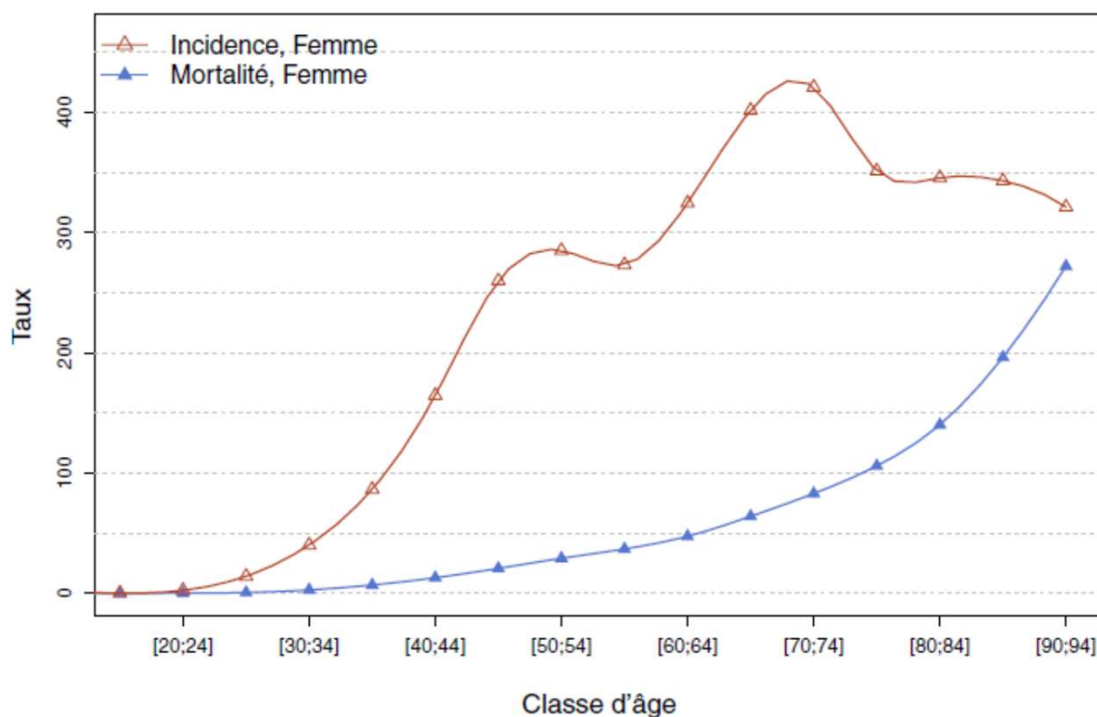
$$\text{CANCER} = \text{gène(s)} + \text{environnement} + \text{interactions gènes-environnement}$$

un continuum du multifactoriel au monogénique

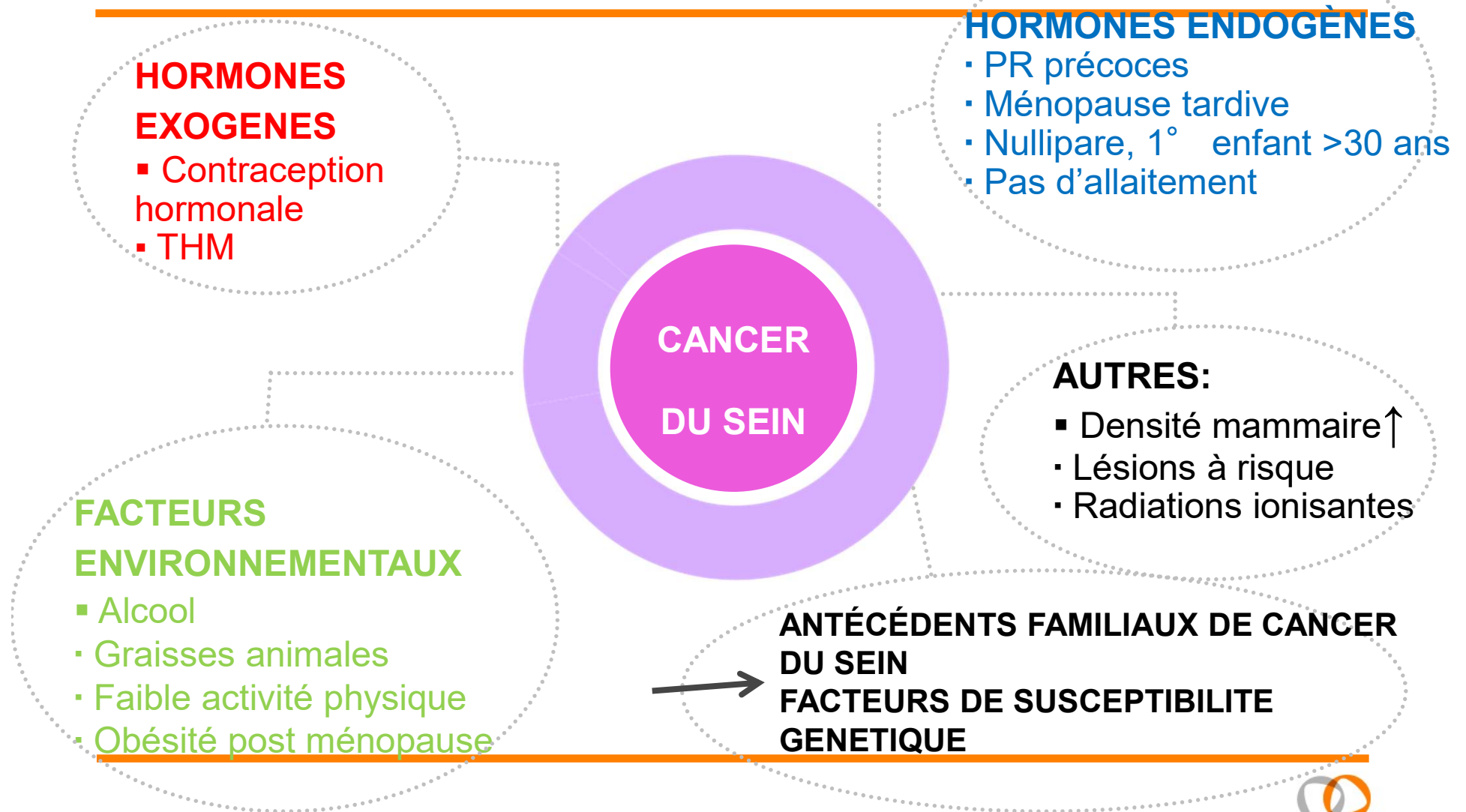


1 - Élément de contexte - exemple : le cancer du sein

- Cancer le plus fréquent de la femme
- 58459 nouveaux cas en France en 2018
- Incidence et mortalité :



1 - Élément de contexte - exemple : le cancer du sein



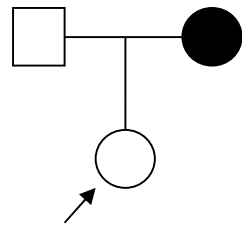
Facteurs de risque de cancer du sein (KS)

1 - Élément de contexte - exemple : le cancer du sein

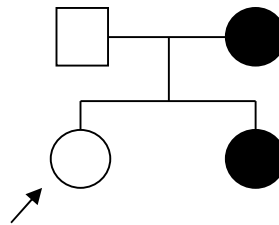
-Histoire familiale de cancer du sein :

En fonction du nombre de 1ers degrés atteints:

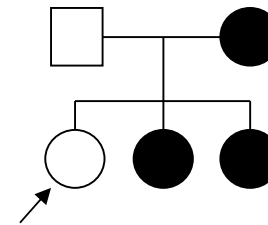
Méta-analyse : 52 études – 58 209 cas/101 986 témoins



RR=1,80



RR=2,93



RR=3,90

Méta-analyse : *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer - Lancet 2001*

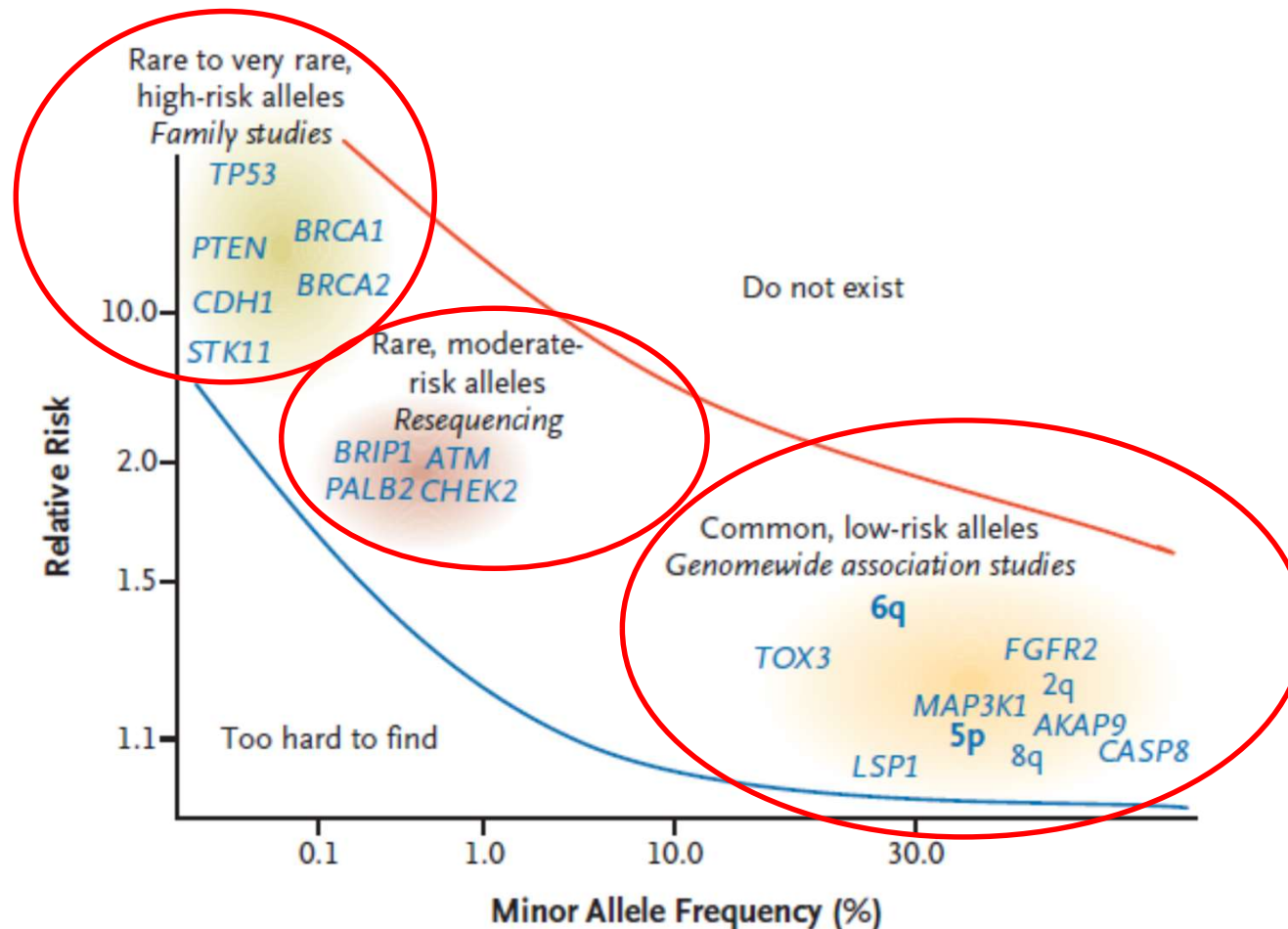
1 - Élément de contexte - exemple : le cancer du sein

Agrégations familiales de cancers :

- hasard (association fortuite)
- risque environnemental commun
- facteurs de prédisposition génétique : associés à un risque ↗ de K :
=> formes familiales de K

→ Familial ne veut pas forcément dire héréditaire

1 - Élément de contexte - exemple : le cancer du sein



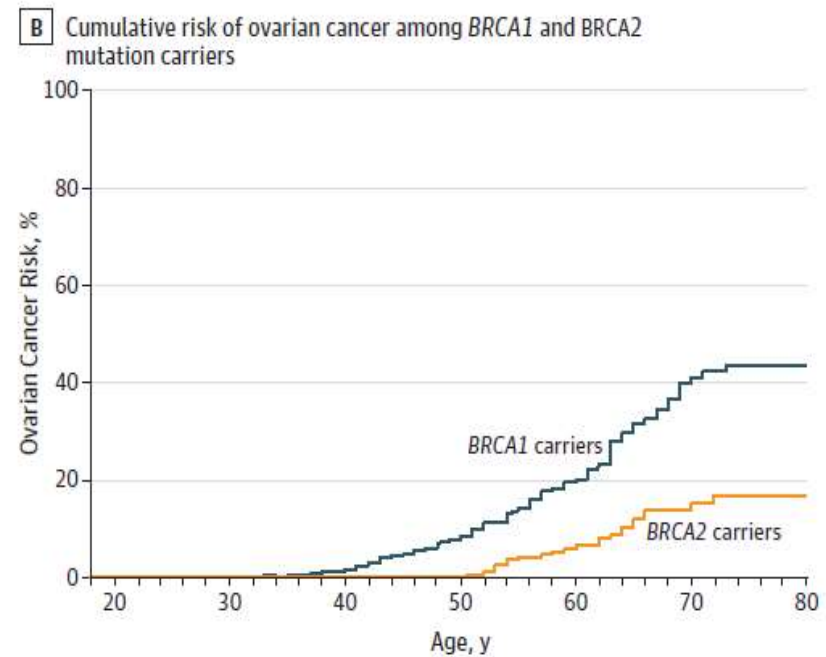
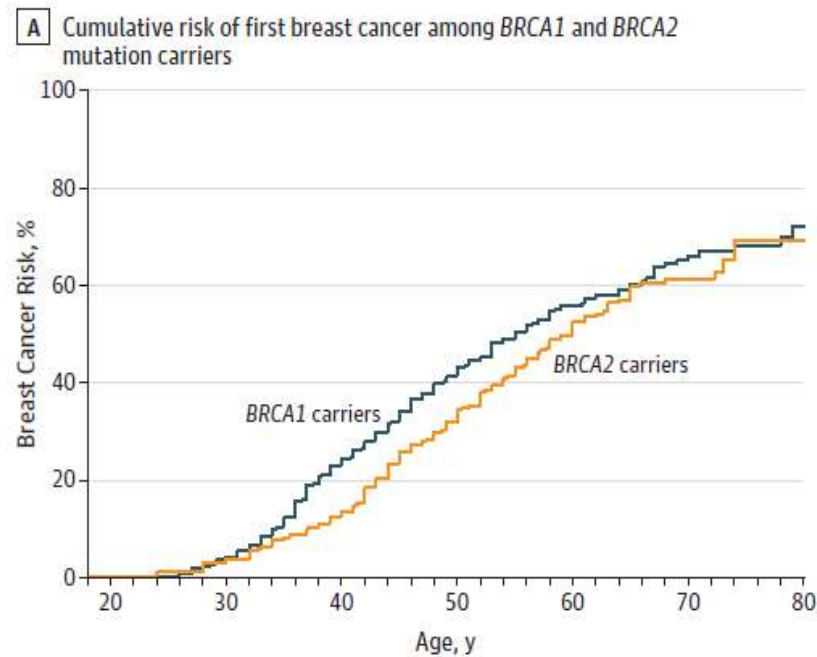
PLAN

1 - Éléments de contexte

| | |
|--------------------|--|
| 2 - Quels enjeux ? | Enjeu personnel Enjeu familial Enjeu théranostique |
|--------------------|--|

2 - Enjeu personnel – exemple : le cancer du sein

Risque cumulé de cancer du sein et de l'ovaire chez les femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*



- risque de cancer du sein controlatéral : environ 50%

Kuchenbaecker et al, JAMA 2017

2 - Enjeu personnel – exemple : le cancer du sein

Risque cumulé de cancer du sein controlatéral chez les femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2*

| | <i>BRCA1</i> | <i>BRCA2</i> |
|---|-------------------------|-------------------------|
| Risque K du sein controlatéral à 5 ans | 13% [IC 95% : 10%-16%] | 8% [IC 95% : 6%-12%] |
| Risque K du sein controlatéral à 10 ans | 23% [IC 95% : 20%-27%] | 16% [IC 95% : 12%-21%] |
| Risque K du sein controlatéral à 15 ans | 32% [IC 95% : 28%-36%] | 21% [IC 95% : 17%-26%] |
| Risque K du sein controlatéral à 20 ans | 40% [IC 95% : 35%-45%] | 26% [IC 95% : 20%-33%] |
| Risque K du sein controlatéral à 45 ans | 53% [IC 95% : 44%-62%] | 65% [IC 95% : 25%-98%] |

Kuchenbaecker et al, JAMA 2017

AVRIL 2017

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/Synthèse

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2

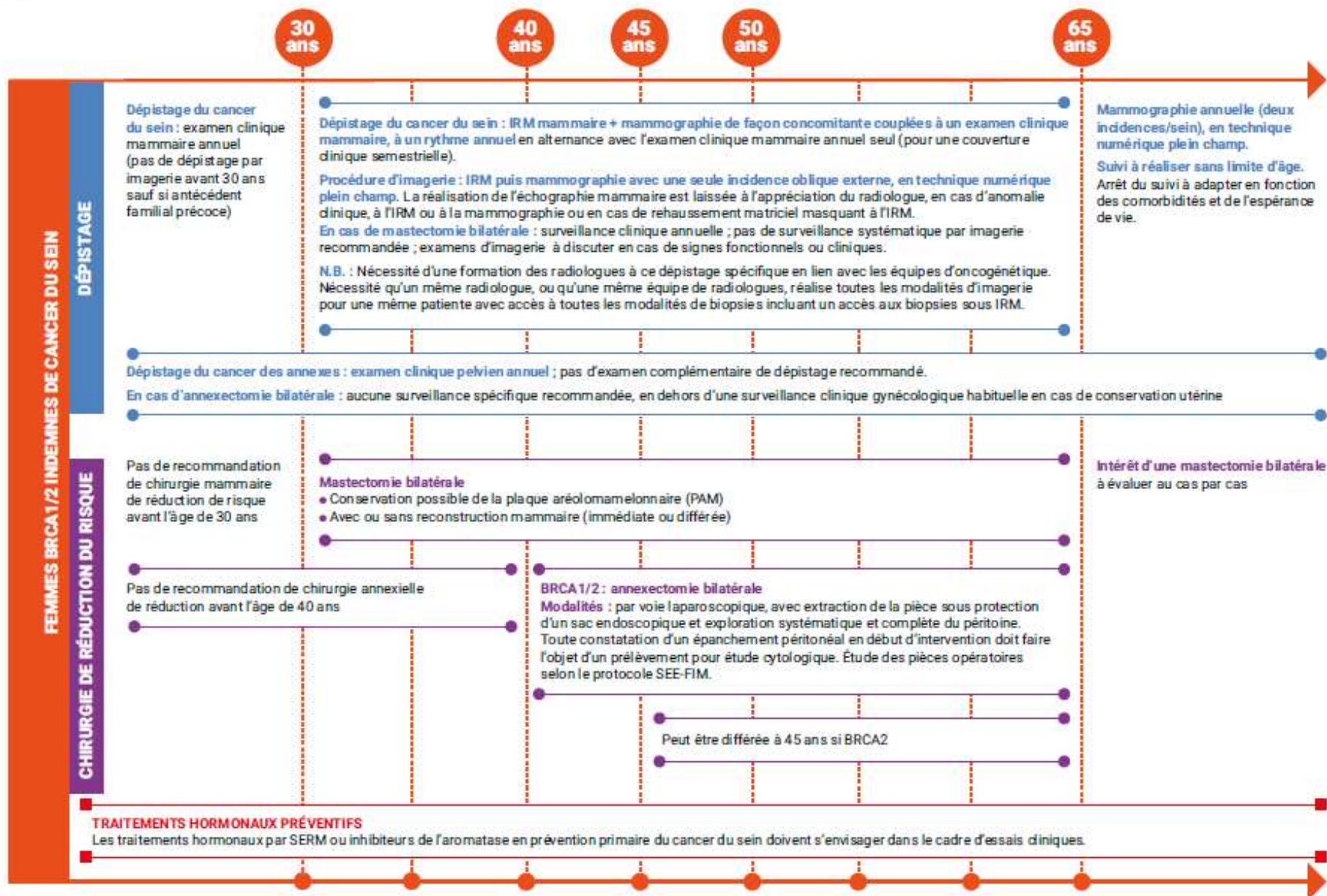
/Détection précoce du cancer du sein
et des annexes et stratégies de réduction
du risque

e-cancer.fr

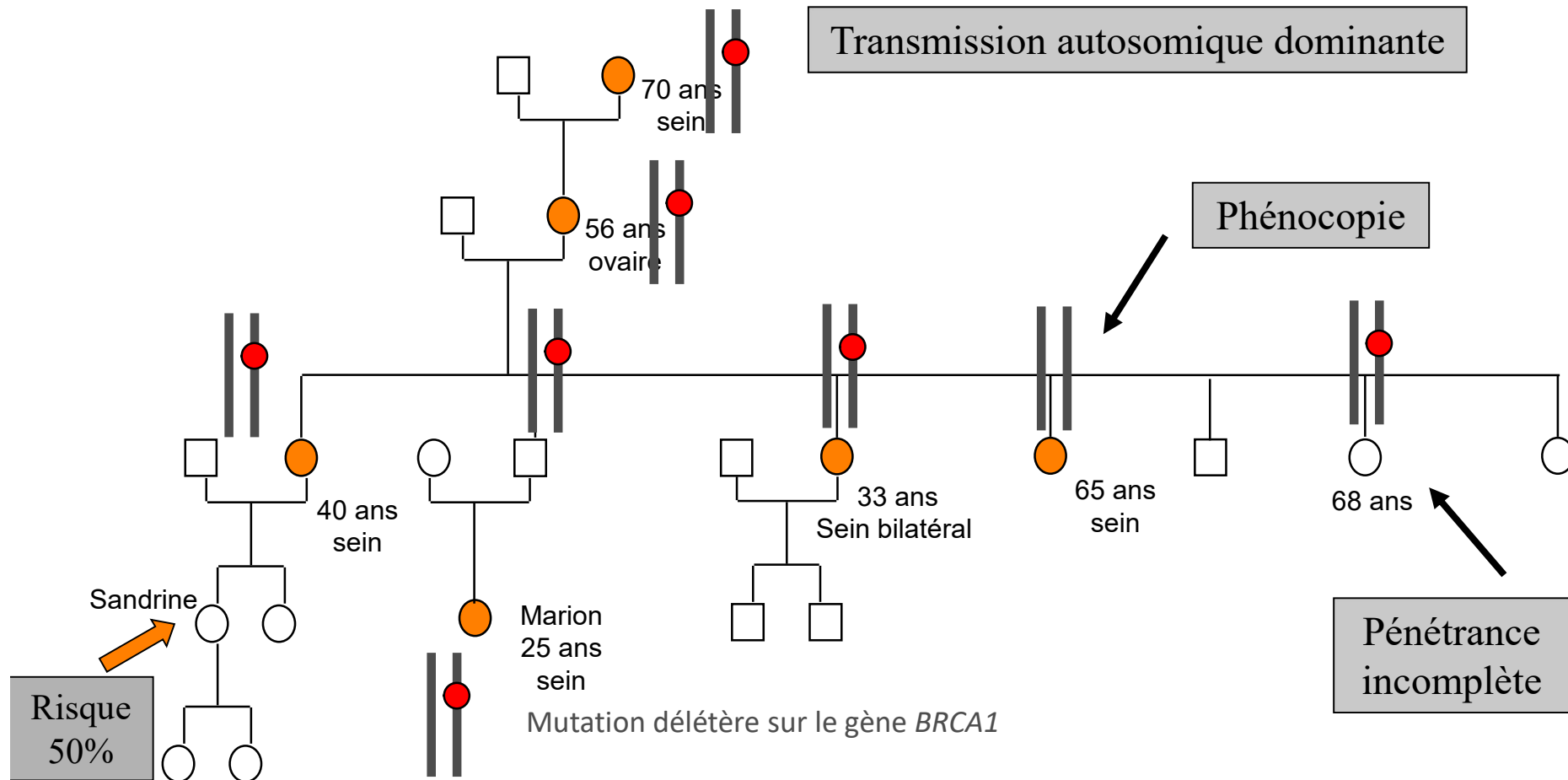


institut **Curie**

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



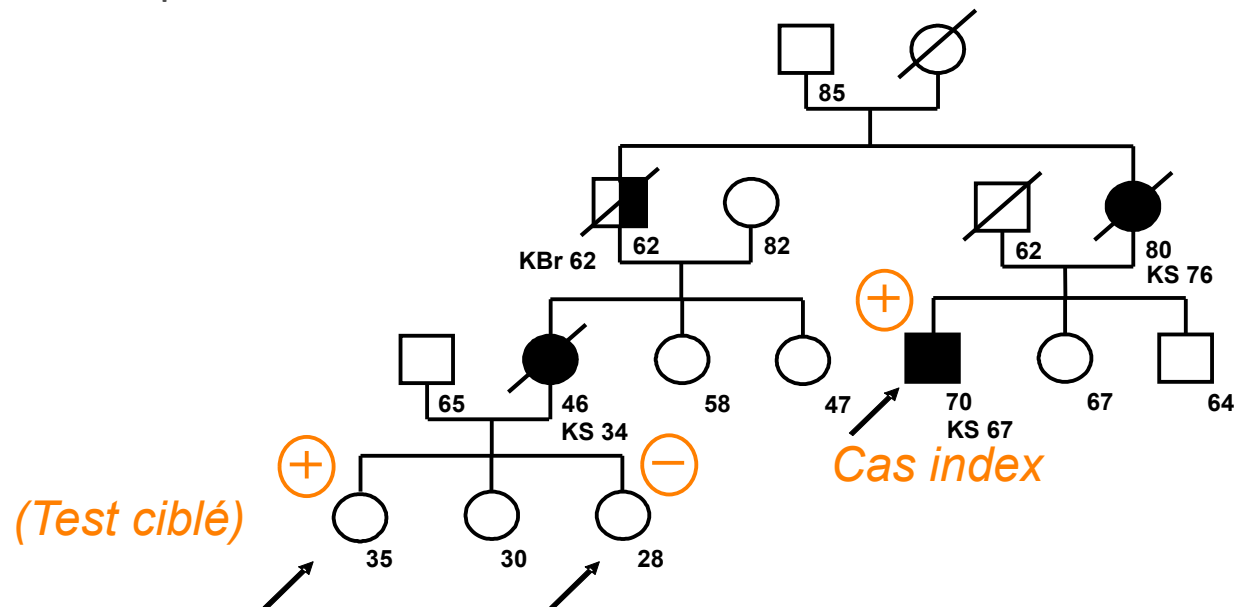
2 - Enjeu familial – exemple : le cancer du sein



2 - Enjeu familial – exemple : le cancer du sein

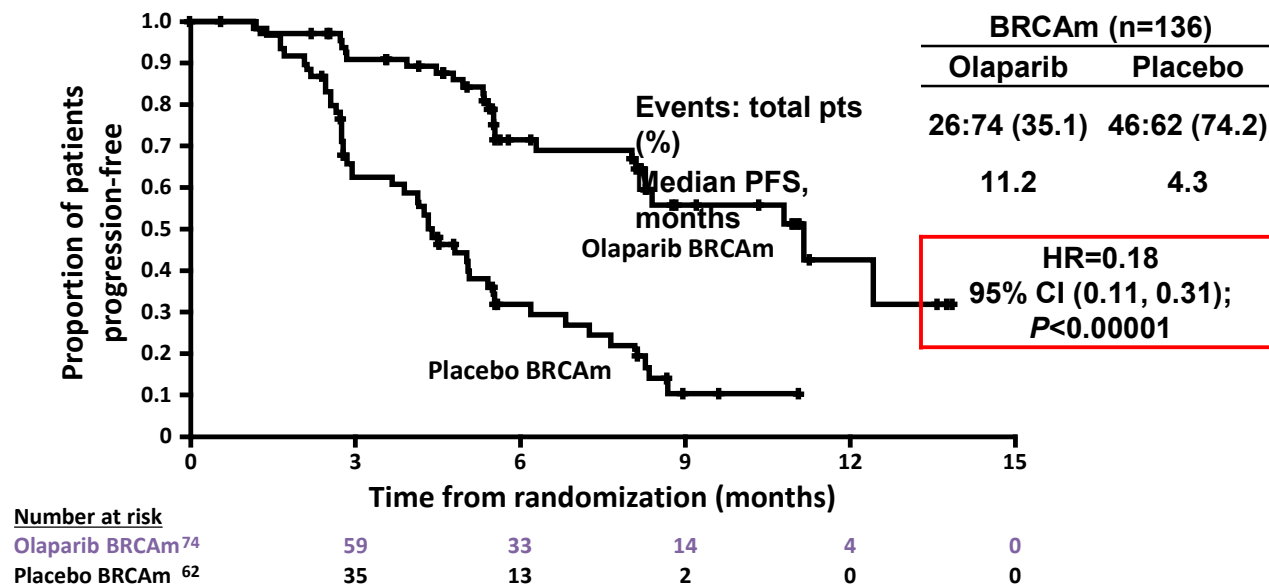
Identifier les individus à risque de la famille :

- Rassurer les non porteurs : risque de la population générale
- Surveiller les porteurs



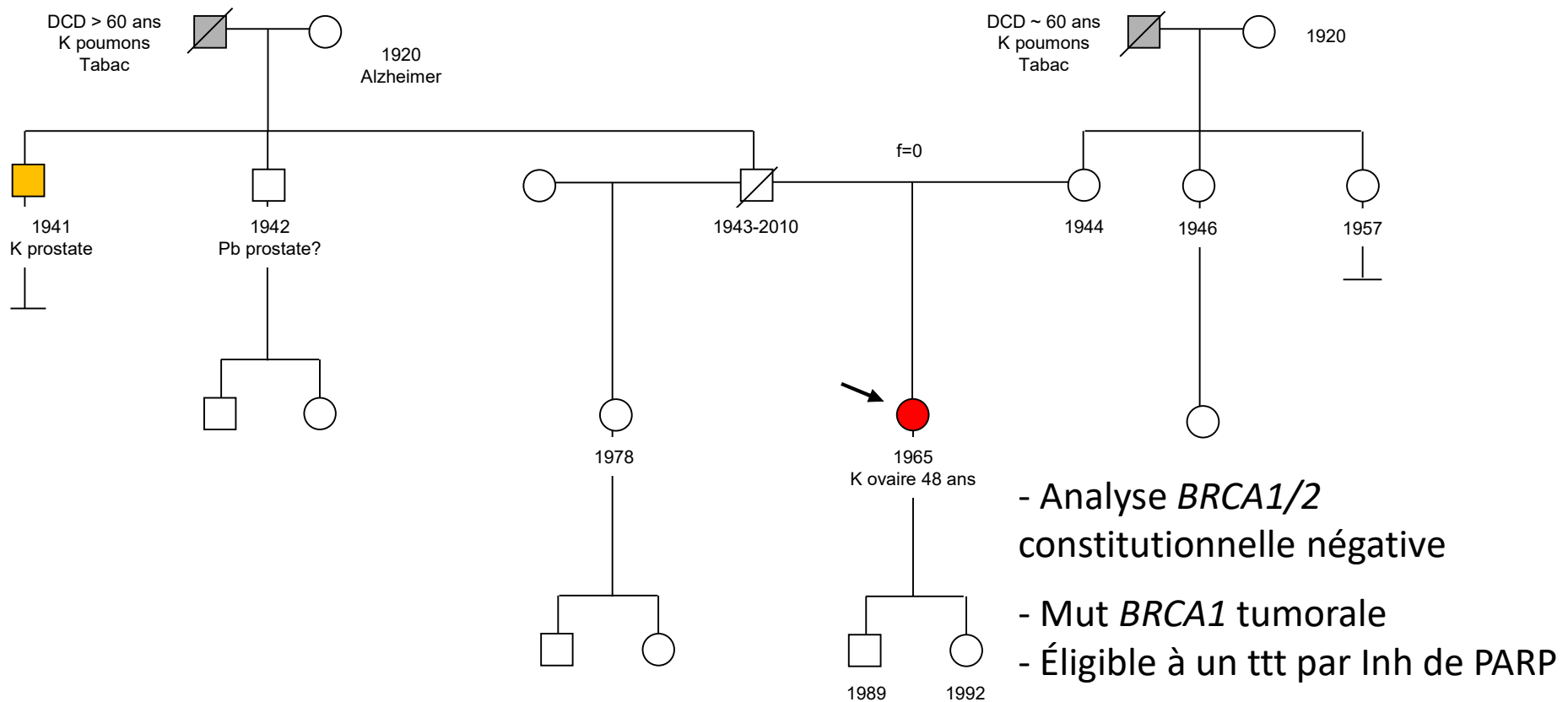
2 - Enjeu théranostique – exemple : le cancer de l'ovaire

PARPi en cas de cancer de l'ovaire en rechute chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2*



Progression de la maladie diminué de 82% sous Olaparib chez les patientes “platine” sensibles

2 - Enjeu thérapeutique – exemple : le cancer de l'ovaire



2 - Enjeu thérapeutique – exemple : le cancer de l'ovaire

Répartition des variants délétères constitutionnels et somatiques de *BRCA1* et *BRCA2* dans les séries de cancers séreux de haut grade de l'ovaire du TCGA

| | Tumeur | Nombre de mutations par tumeur | Germline mutations | Somatic mutations |
|--|--------------------------------|--|-----------------------|----------------------|
| TCGA, 2011 <i>BRCA1/BRCA2</i> | Ovaire séreux de haut grade | <i>BRCA1</i> : 38/316 (12%) <i>BRCA2</i> : 35/316 (11%) | 27 (9%) 25 (8%) | 11 (3%) 10 (3%) |

- Sur 73 variants pathogènes de *BRCA1/2* identifiés dans la tumeur :
 - 52 sont constitutionnels (71%)
 - 21 sont uniquement retrouvés dans la tumeur (29%) → événements somatiques

PLAN

1 - Éléments de contexte

2 - Quels enjeux ?

- Enjeu personnel**
- Enjeu familial**
- Enjeu thérapeutique**

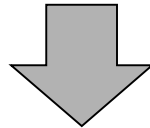
3 - Les modalités d'analyse génétique

3 - Les modalités d'analyse génétique

Jusqu'en 2015 → analyses « ciblées » en fonction de la prédisposition évoquée

Exemple :
- forme familiale de cancer du sein : *BRCA1* et *BRCA2*
- forme familiale de polypose : *APC* et *MUTYH*

Depuis avril 2015 → Mise en place en routine diagnostique de l'analyse d'un panel de gènes de prédisposition au cancer



Un seul process technique rassemblant tous les gènes d'intérêt du laboratoire (aussi bien « diagnostique » que « recherche »)

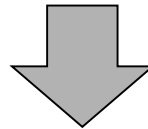
3 - Les modalités d'analyse génétique

COMMUNIQUE DE PRESSE

Paris, le 9 novembre 2017



Quels gènes analyser face à un risque de cancer héréditaire du sein et de l'ovaire ?



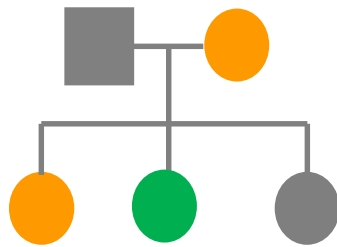
Un panel de 13 gènes reconnus d'utilité clinique

A l'issue de l'expertise, le GGC – UNICANCER a établi un panel de 13 gènes pour lesquels il a conclu à une utilité clinique. Il s'agit de *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* et *EPCAM*. L'analyse de ce panel est recommandée devant tout contexte évocateur d'une prédisposition héréditaire aux cancers du sein ou de l'ovaire. Le groupe publie également l'argumentaire qui a conduit à ne pas retenir les 7 autres gènes : *CHEK2*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *NBN*, *RAD51B*, *STK11* ainsi que des recommandations de dépistage, de prévention et de conseil génétique pour chacun des 20 gènes expertisés.

3 - Les modalités d'analyse génétique

Les indications de test cas index (panel HBOC) : critères familiaux utilisés en routine diagnostique (~ 10% d'identification de mutation)

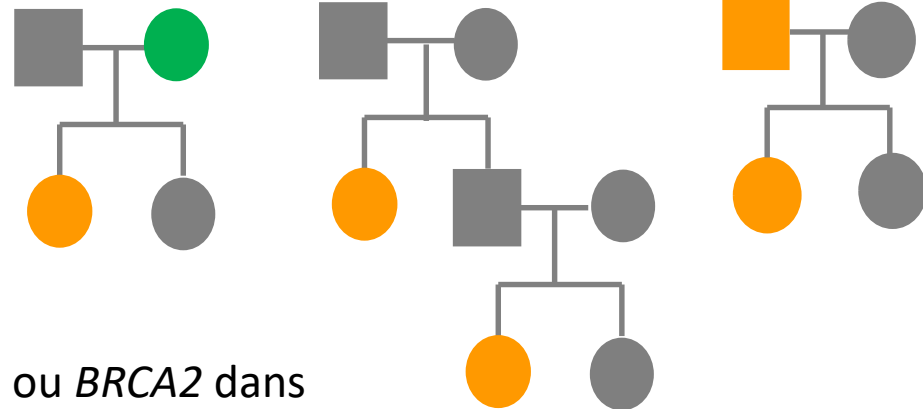
1. Au moins 3 cas de CS ou de CO dans une même branche parentale



CS, cancer du sein

CO, cancer de l'ovaire

2. Au moins 2 cas de cancer chez des 1^{er} degré (ou 2nd degré si l'intermédiaire est un homme) avec CS < 41 ans ou CO ou CS chez l'homme



CS < 41 ans

→ Identification d'une mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* dans 12 à 15% des cas

3 - Les modalités d'analyse génétique

Les indications de test cas index (panel HBOC) : Critères individuels (~ 10% d'identification de mutation)

Indications de la consultation en onco-génétique: circuit classique

- Adénocarcinome de l'ovaire, de la trompe ou primitif péritonéal (hors tumeurs borderline et germinales) avant 70 ans, ou séreux **de haut grade** quel que soit l'âge
- Cancer du sein avant 36 ans (discutable jusqu'à 40 ans)
- Cancer du sein **triple négatif** avant 51 ans
- Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge
- Cancer du **sein bilatéral** (première localisation avant 51 ans)
- situations évocatrices de formes syndromiques : maladie de Cowden (*PTEN*), syndrome de Li-Fraumeni (*TP53*), association cancer gastrique diffus et carcinome lobulaire infiltrant du sein (*CDH1*).
- toute autre famille à caractère particulier, tumeurs primitives multiples : prendre un avis préalable auprès de l'équipe d'oncogénétique.
- Identification d'une altération tumorale de *BRCA1* ou *BRCA2* (ovaire, sein ou autre localisation).

Référentiel FAR Curie-Gustave Roussy 2019

Indications pour analyse génétique

PLAN

1 - Éléments de contexte

2 - Quels enjeux ?

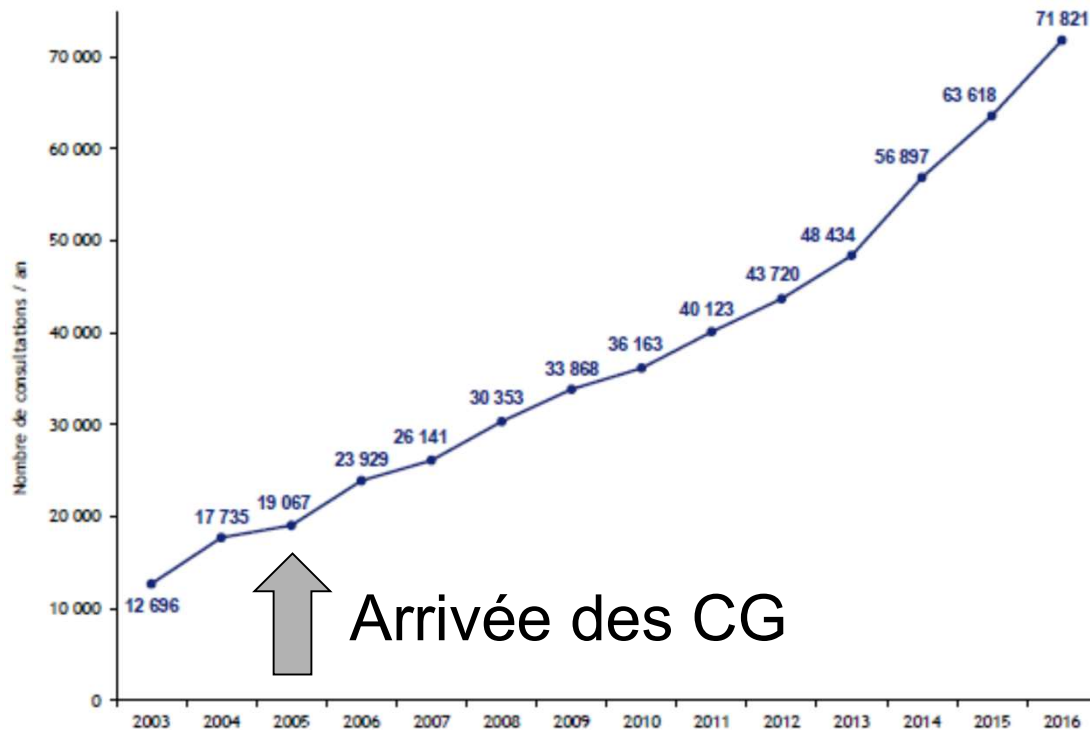
- Enjeu personnel**
- Enjeu familial**
- Enjeu thérapeutique**

3 - Les modalités d'analyse génétique

4 - Le déroulement de la démarche

4 - Le déroulement de la démarche

- Premières consultations : 1988
- 2016 : - 147 sites de consultation
- 71821 consultations
- 3x plus de consultations en 10 ans



4 - Le déroulement de la démarche : objectifs

- ▶ Répondre à une personne s'interrogeant sur l'origine de son histoire personnelle et familiale de cancers
- ▶ L'informer sur les risques tumoraux, en utilisant les ressources de l'épidémiologie et de la génétique moléculaire
 - risque élevé / très élevé
 - risque ~ de la population générale
- ▶ Lui recommander une prise en charge médicale adaptée (qu'il y ait test génétique ou non)

4 - Le déroulement de la démarche

Etudes génétiques : Cas index, Apparentés

On distingue en génétique deux types de consultation :

Test du cas index :

La patiente ou son médecin s'interroge sur une prédisposition

Recherche d'une mutation génétique à l'origine de l'histoire familiale

Test d'un apparenté :

Une mutation a été identifiée dans la famille et l'apparenté souhaite savoir si il en a hérité ou non

4 - Le déroulement de la démarche

Première consultation :

Analyse de l'histoire familiale, information, proposition
éventuelle de réalisation d'un test

Période de réflexion proposée (facultative) :

Proposition d'entretien avec un psychologue
(anticipation des conséquences du résultat...)

(Deuxième consultation facultative)

Consentement, prélèvements

Deuxième (ou troisième) consultation :

Résultat

4 - Le déroulement de la démarche : les résultats

- ▶ **Rendu des résultats** à l'occasion d'une consultation spécifique de génétique oncologique, directement au sujet chez lequel le test a été réalisé
- ▶ **Explication de la signification du résultat**
positif ou négatif (notion de probabilité résiduelle dans ce cas)
- ▶ **Etablissement d'une stratégie de dépistage formalisée**
(quel que soit le résultat), pour le proposant et ses apparentés
- ▶ **Proposition de mise en place d'une assistance psychologique**
- ▶ **Information sur le rôle de « messenger »** dans la famille du sujet testé qui est responsable de la **diffusion de l'information** au sein de la famille (en cas de résultat positif)

PLAN

1 - Éléments de contexte

2 - Quels enjeux ? Enjeu personnel
 Enjeu familial
 Enjeu thérapeutique

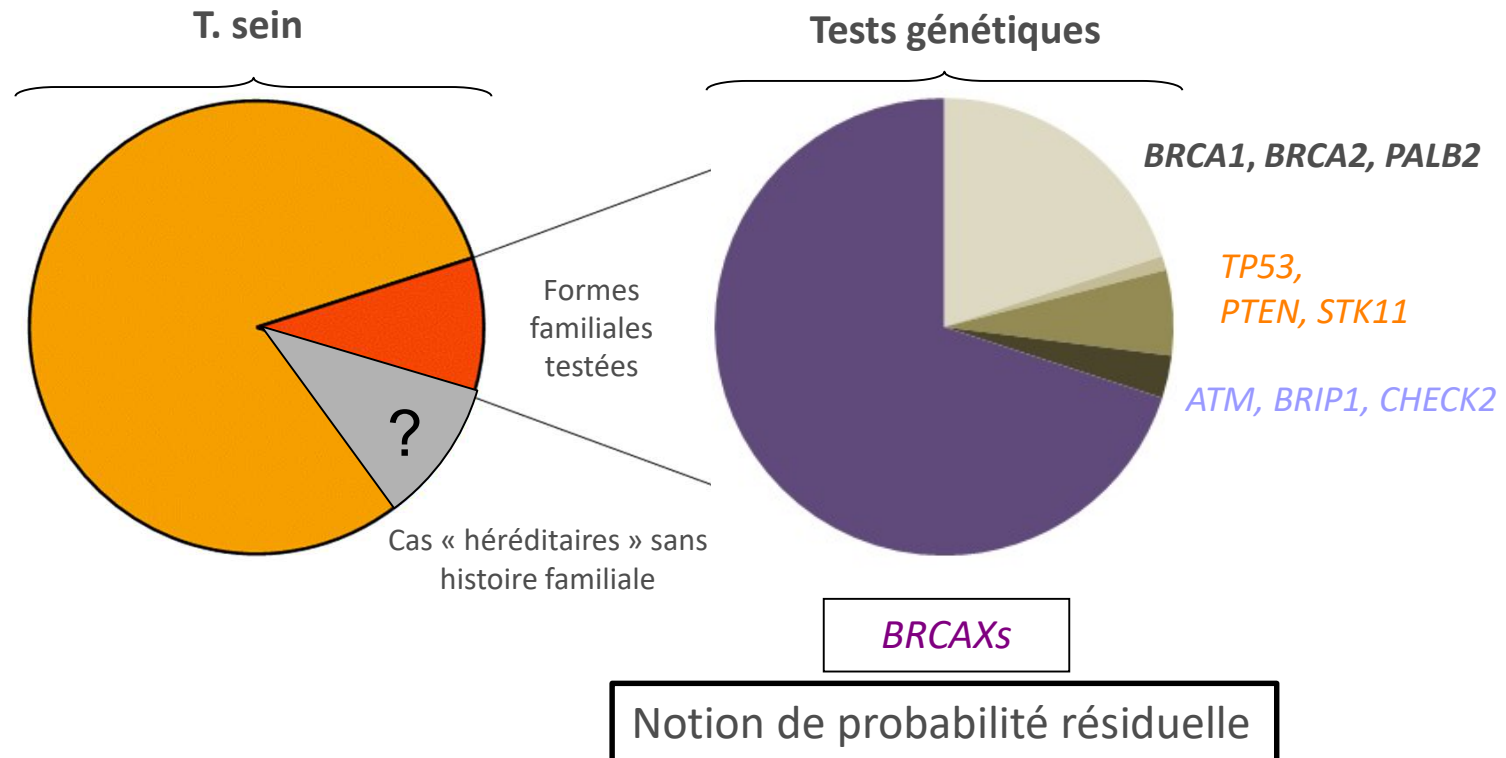
3 - Les modalités d' analyse génétique

4 - Le déroulement de la démarche

5 - Les familles sans mutation

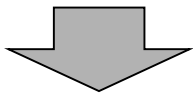
5 – Les familles sans mutation

→ Diagnostic *BRCA1* / *BRCA2* / *PALB2* incomplet : seulement 15% des formes familiales
20% de VSI (Variant de Signification Inconnue) : non utilisés pour le conseil des apparentés
→

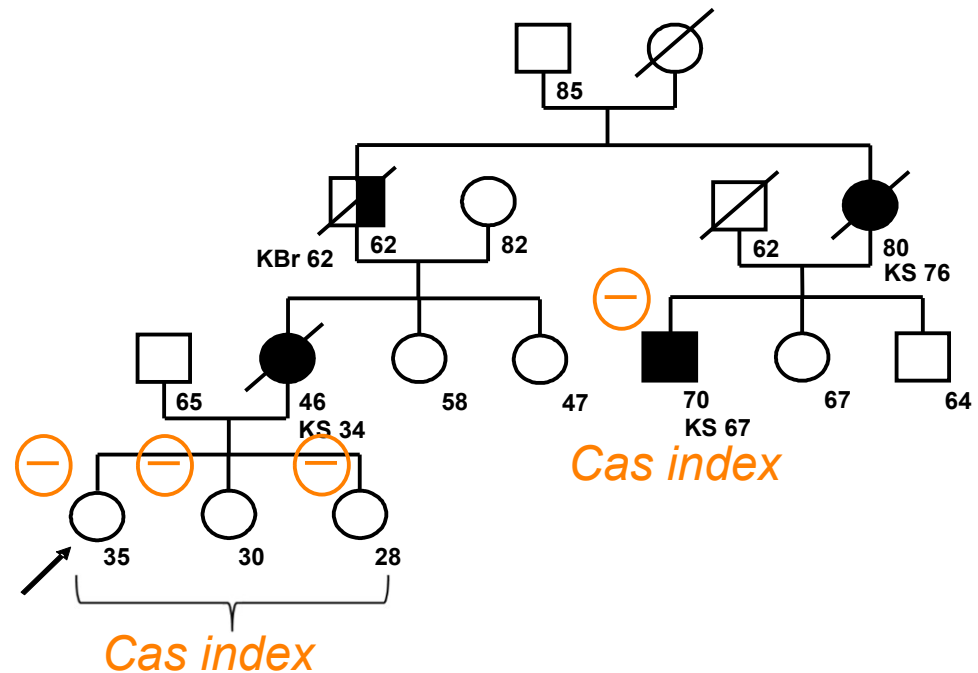


5 – Les familles sans mutation

85% des familles
testées



Quels risques tumoraux ?



→ Quelle prise en charge mammaire et ovarienne ?

Surveillance par IRM ? recevabilité d'une demande de MP ? AP ?

5 – Les familles sans mutation

Prise en charge des femmes sans mutation de *BRCA1* ou *BRCA2* :

| | Seuil de l' indication ou de la recevabilité | |
|-----------------------------|--|---|
| IRM + mammo /an dès 30 ans | Risque cumulé (RC) de cancer du sein $\geq 20\%$ | <ul style="list-style-type: none">- Eisinger F et al., Bull Cancer 2004- RPC Saint Paul de Vence 2011 (Cohen M, et al., Oncologie 2011; 13:618-44)- American Cancer society 2010 (seuil 20-25%) |
| Mastectomie prophylactique | Envisageable si RC > 30% | RPC Saint Paul de Vence 2011 (Cohen M, et al., Oncologie 2011; 13:618-44) |
| | Pas de mastec si RC <20% | Eisinger F et al., Bull Cancer 2004 |
| Annexectomie prophylactique | Pas d' AP si RC <2-3% | Eisinger F et al., Bull Cancer 2004 |

5 – Les familles sans mutation

NICE 2013:

| | Catégories de cancer du sein | | |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------|--------------|
| | Pop générale ou | Risque modéré | Risque élevé |
| « Lifetime risk partir de 20 ans | | | leur à 30% |
| Risque entre ans | | | leur à 8% |

Développement d'outils pour
estimer une probabilité de mutation
BRCA1/2 et un risque tumoral

→ Valable pour les femmes jeunes (de moins de 40 ans)

5 – Les familles sans mutation

Les modèles de prédiction du risque

Deux façons de « classer » les modèles existants :

► Selon leur finalité : à quelle question répondent-ils ?

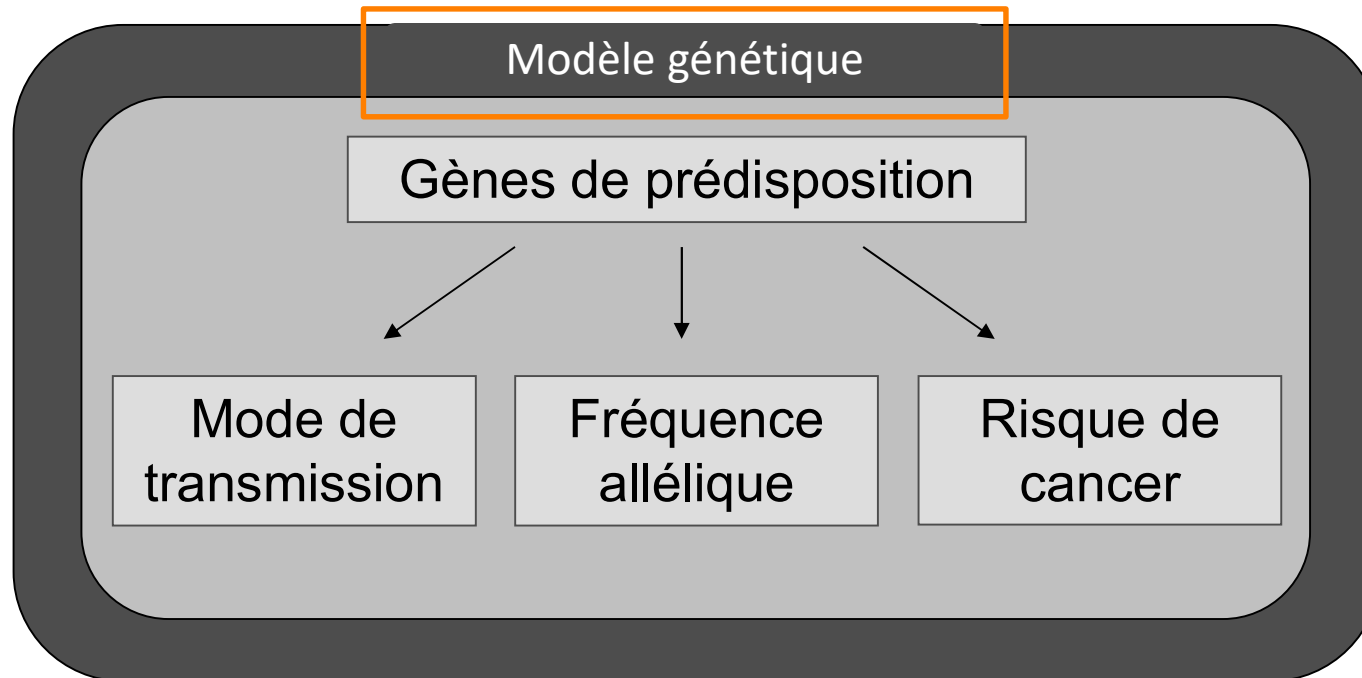
- Estimation des risques de cancer
- Probabilité d'être porteur d'une mutation *BRCA1/BRCA2*
- Risques de cancer + probabilité de mutation

► Selon leurs caractéristiques : comment ont-ils été développés ?

- Modèles "empiriques"
 - Modèles "génétiques"
-

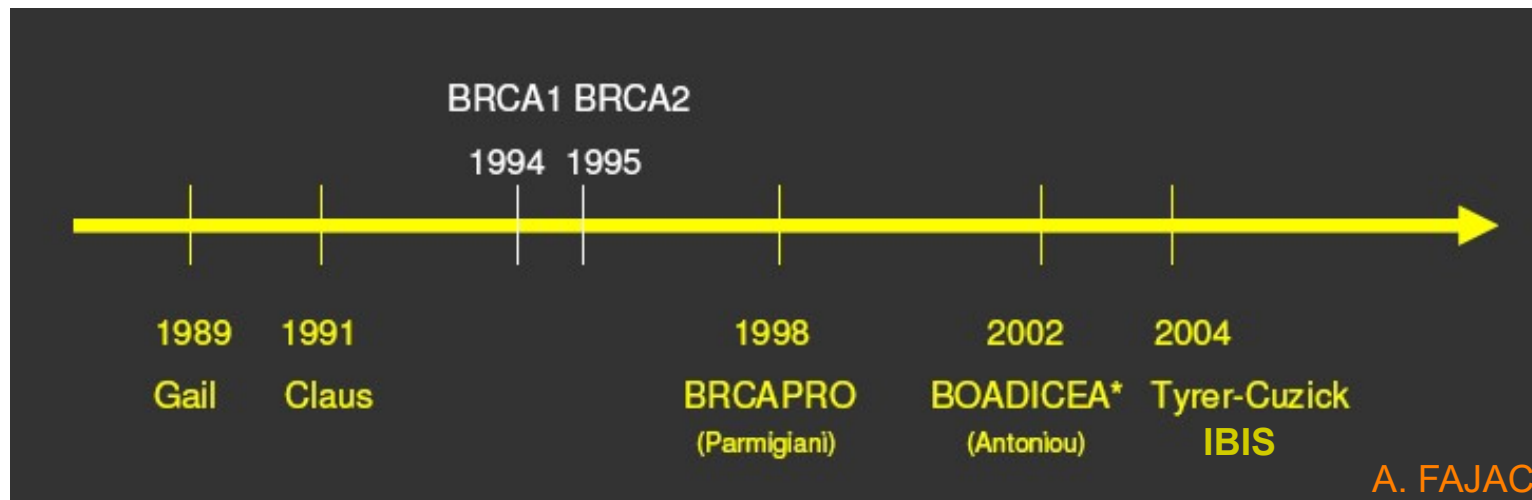
5 – Les familles sans mutation

Les modèles de prédiction du risque



5 – Les familles sans mutation

Les modèles de prédiction du risque



Gail, Claus, BRCAPRO : www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/

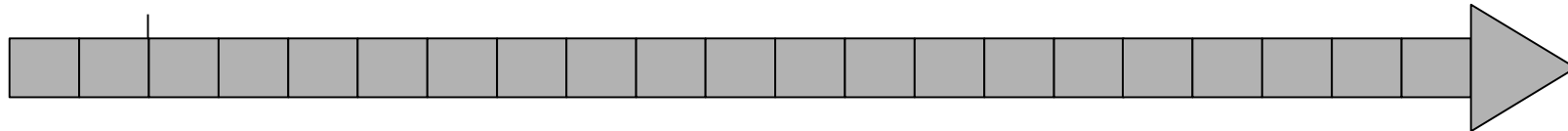
BOADICEA : <https://pluto.srl.cam.ac.uk/cgi-bin/bd3/v3/bd.cgi>

IBIS (Tyrer-Cuzick) : <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>

Evolution du modèle

BOADICEA :

2004



V1

Version 1 :

- Histoire familiale (K du sein, de l'ovaire)
- Gènes *BRCA1* et *BRCA2*
- Composante polygénique résiduelle
- Origine ethnique (ashkénaze)

The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer

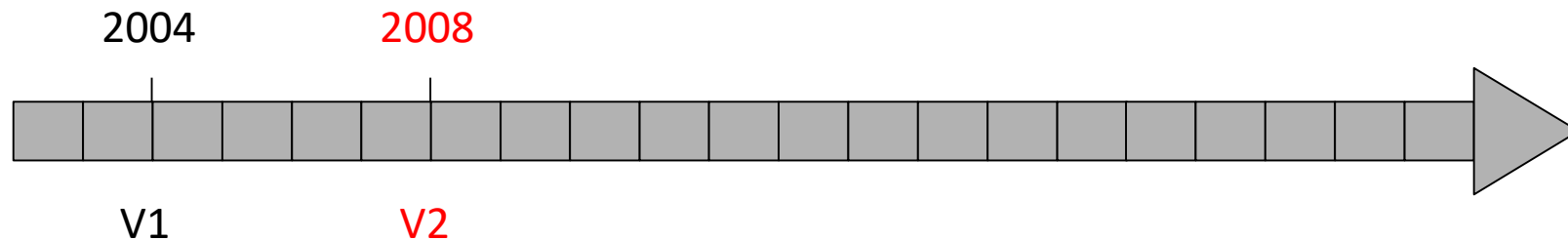
AC Antoniou¹, PPD Pharoah², P Smith¹ and DF Easton^{*,1}

¹Cancer Research UK, Genetic Epidemiology Unit, Strangeways Research Laboratory, Department of Public Health and Primary Care, Worts Causeway, Cambridge CB1 8RN, UK; ²Cancer Research UK, Human Cancer Genetics Group, Department of Oncology, University of Cambridge, Cambridge, UK

British Journal of Cancer, 2004

Evolution du modèle

BOADICEA :



Version 2 :

- Histoire familiale (K du sein, de l'ovaire, du sein chez l'homme, de la prostate, du pancréas)
- Gènes *BRCA1* et *BRCA2*
- Composante polygénique résiduelle
- Origine ethnique (ashkénaze)
- Effet cohorte de naissance

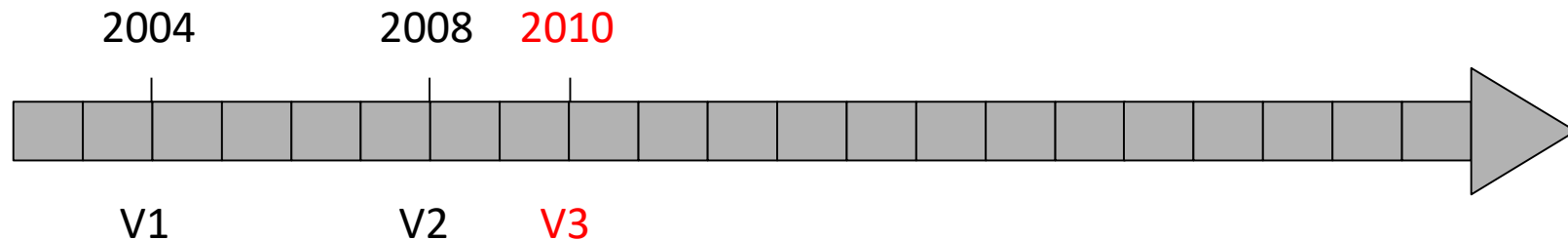
The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions

British Journal of Cancer, 2008

AC Antoniou^{*,1}, AP Cunningham¹, J Peto^{2,3}, DG Evans⁴, F Lalloo⁴, SA Narod⁵, HA Risch⁶, JE Eyfjord^{7,8}, JL Hopper⁹, MC Southey¹⁰, H Olsson¹¹, O Johannsson¹¹, A Borg¹¹, B Passini¹², P Radice^{12,13}, S Manoukian¹², DM Eccles¹⁴, N Tang¹⁵, E Olah¹⁶, H Anton-Culver¹⁷, E Warner⁵, J Lubinski¹⁸, J Gronwald¹⁸, B Gorski¹⁸, L Tryggvadottir^{7,8}, K Syrjäkoski¹⁹, O-P Kallioniemi¹⁹, H Eerola²⁰, H Nevanlinna²⁰, PDP Pharoah²¹ and DF Easton¹

Evolution du modèle

BOADICEA :



Version 3 :

- Histoire familiale (K du sein, de l'ovaire, du sein chez l'homme, de la prostate, du pancréas)
- Gènes *BRCA1* et *BRCA2*
- Composante polygénique résiduelle
- Origine ethnique (ashkénaze)
- Effet cohorte de naissance
- Caractéristiques tumorales des cancers du sein: RO, RP, HER2, CK5/6 et CK14

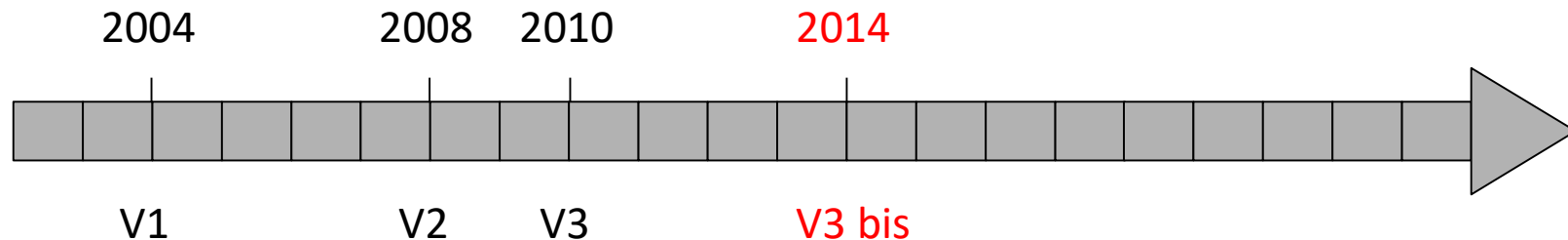
Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms

Nasim Mavaddat^{*1}, Timothy R Rebbeck², Sunil R Lakhani³, Douglas F Easton¹ and Antonis C Antoniou¹

British Cancer Research, 2010

Evolution du modèle

BOADICEA :



Mise à jour de la version 3 :

- Histoire familiale (K du sein, de l'ovaire, du sein chez l'homme, de la prostate, du pancréas)
- Gènes *BRCA1* et *BRCA2*
- Composante polygénique résiduelle
- Origine ethnique (ashkénaze)
- Effet cohorte de naissance

→ Mise à jour des paramètres du modèle

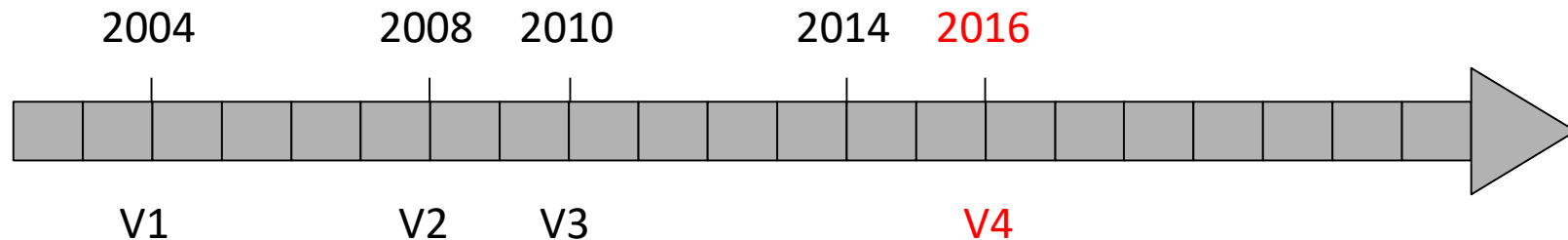
**BOADICEA breast cancer risk prediction
model: updates to cancer incidences, tumour
pathology and web interface**

British Journal of Cancer, 2014

A J Lee¹, A P Cunningham¹, K B Kuchenbaecker¹, N Mavaddat¹, D F Easton^{1,2}, A C Antoniou^{*1},
The Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2¹ and The Breast Cancer Association Consortium¹

Evolution du modèle

BOADICEA :



Version 4 :

- Histoire familiale (K du sein, de l'ovaire, du sein chez l'homme, de la prostate, du pancréas)
- Gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2* et *ATM*
- Composante polygénique résiduelle
- Origine ethnique (ashkénaze)
- Effet cohorte de naissance
- Caractéristiques tumorales des cancers du sein: RO, RP, HER2, CK5/6 et CK14

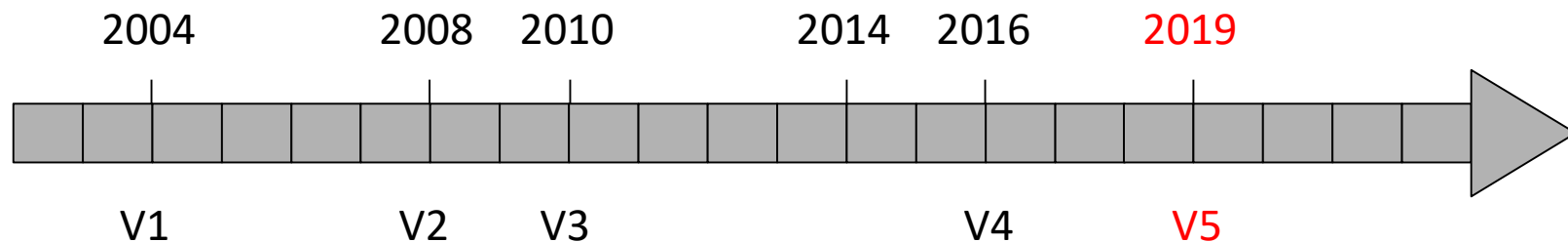
Incorporating truncating variants in *PALB2*, *CHEK2*, and *ATM* into the BOADICEA breast cancer risk model

Genetics in Medicine, 2016

Andrew J. Lee, MSc, CASM¹, Alex P. Cunningham, MSc, PhD¹, Marc Tischkowitz, MD, PhD², Jacques Simard, PhD^{3,4}, Paul D. Pharoah, PhD^{1,5}, Douglas F. Easton, PhD^{1,5} and Antonis C. Antoniou, PhD¹

Evolution du modèle

BOADICEA :



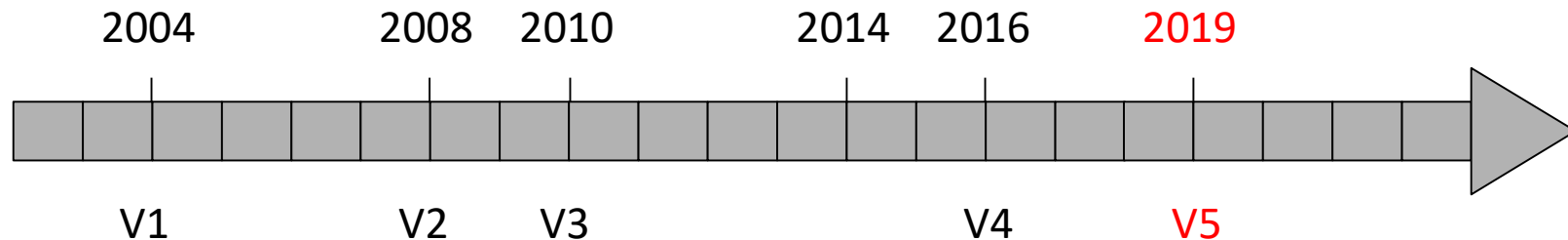
BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors

Andrew Lee, MSci, CASM¹, Nasim Mavaddat, MBBS, PhD¹, Amber N. Wilcox, MPH²,
Alex P. Cunningham, MSc, PhD¹, Tim Carver, PhD¹, Simon Hartley, MSc, PhD¹,
Chantal Babb de Villiers, PhD³, Angel Izquierdo, MD⁴, Jacques Simard, PhD⁵,
Marjanka K. Schmidt, PhD⁶, Fiona M. Walter, MD, FRCGP³, Nilanjan Chatterjee, PhD^{7,8},
Montserrat Garcia-Closas, MPH, DrPH², Marc Tischkowitz, MD, PhD⁹, Paul Pharoah, PhD^{1,10},
Douglas F. Easton, PhD^{1,10} and Antonis C. Antoniou, PhD¹

Genetics in Medicine, 2019

Evolution du modèle

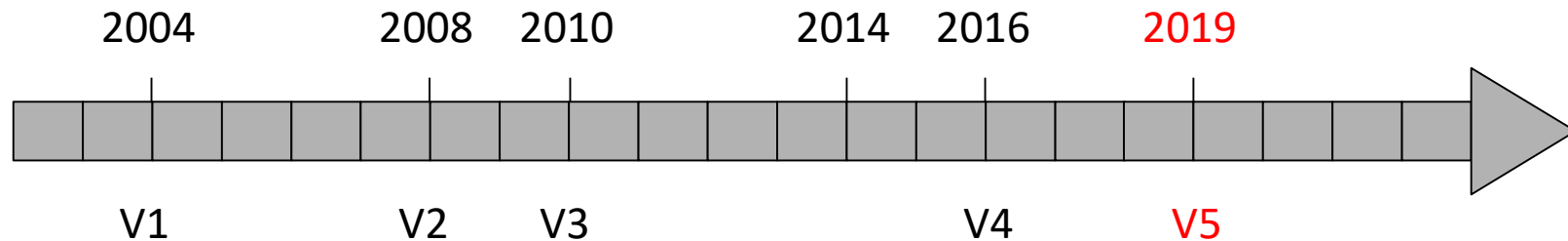
BOADICEA :



- Histoire familiale (K du sein, de l'ovaire, du sein chez l'homme, de la prostate, du pancréas)
- Gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2* et *ATM*
- PRS : 313 SNPs associés au risque de K du sein → composante polygénique « mesurée »
- Composante polygénique résiduelle « non mesurée »
- Origine ethnique (ashkénaze) - Effet cohorte de naissance
- Caractéristiques tumorales des cancers du sein: RO, RP, HER2, CK5/6 et CK14
- Incidences pays-spécifiques (UK, Australie, Canada, USA, Danemark, Finlande, Islande, Norvège, Suède, Espagne, Nouvelle-Zélande)
- Densité mammaire
- Autres facteurs de risque non génétiques

Evolution du modèle

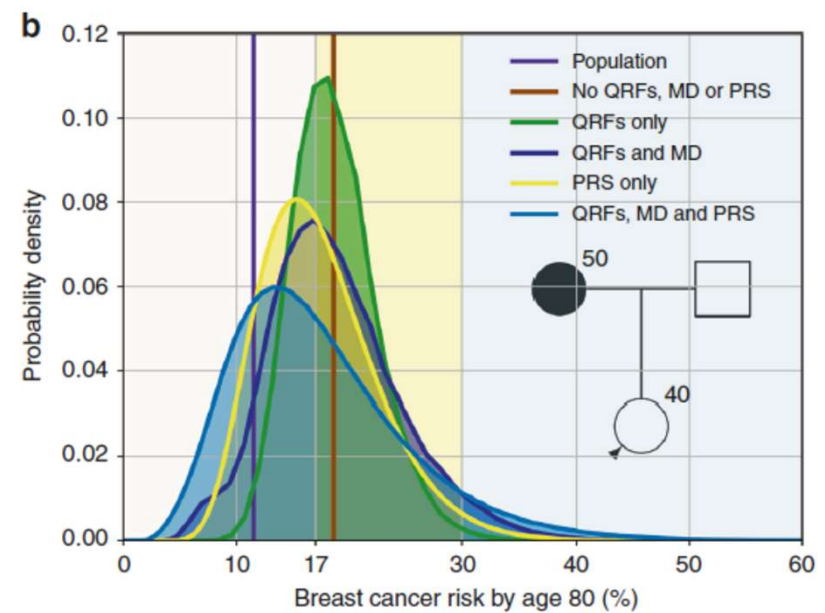
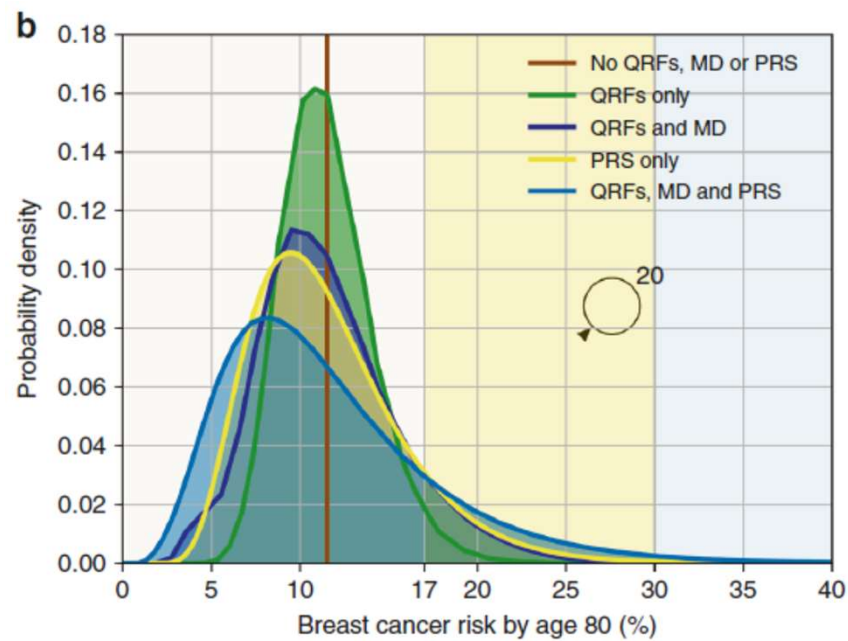
BOADICEA :



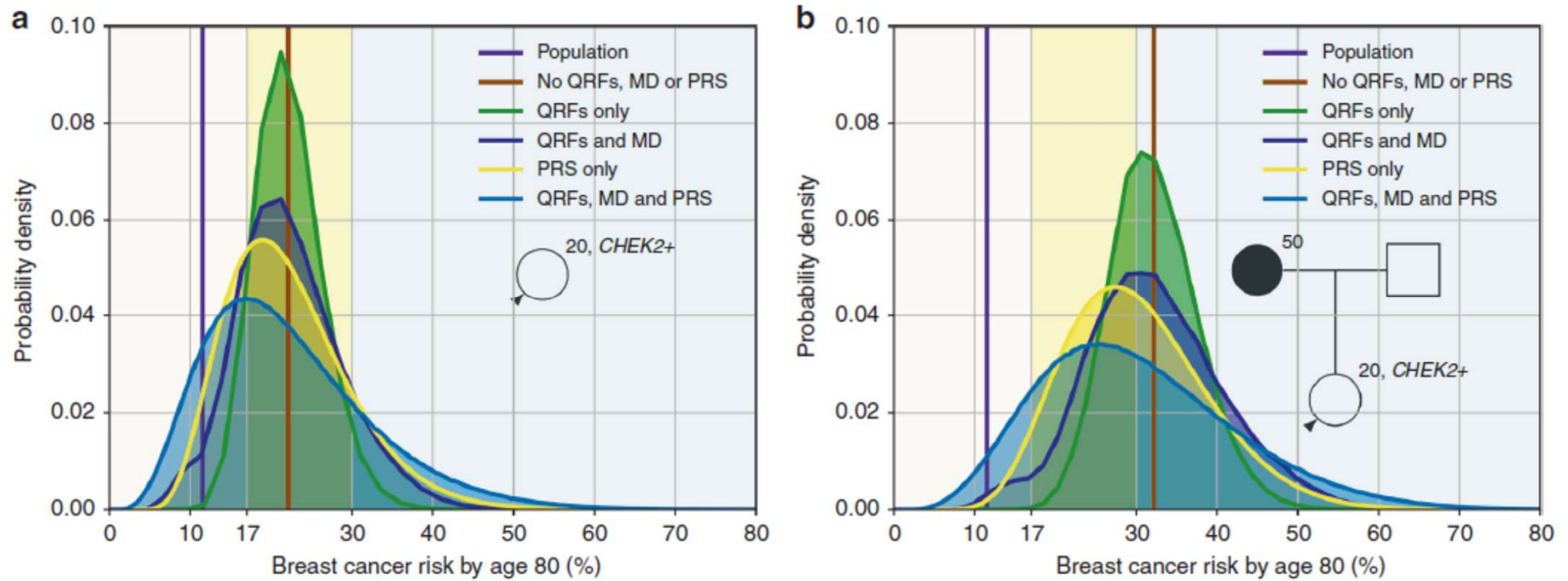
Autres facteurs de risque non génétiques (= « QRF » pour Questionnaire-based Risk Factor) :

- des facteurs de risques liés à la vie reproductive : premières règles, âge à la ménopause, parité, âge à la première grossesse menée à terme
- la prise d'une contraception orale ou d'un THM
- l'IMC (taille et poids)
- La consommation d'alcool

Evolution du modèle



Evolution du modèle



Evolution du modèle

[en](#) [fr](#) [nl](#) [de](#) [es](#)

[Home](#) [Tool](#) [Guide](#) [About](#) [Logout \(adepauw\)](#)

The **CanRisk Web Tool** incorporates the new version of **BOADICEA v5**, the **B**reast and **O**varian **A**nalysis of **D**isease **I**ncidence and **C**arrier **E**stimation **A**lgorithm.

[Start CanRisk](#)

BOADICEA is a comprehensive model that can be used to calculate the future risks of developing breast or ovarian cancer using information on family history, lifestyle/hormonal risk factors, rare pathogenic variants in moderate and high risk breast/ovarian cancer susceptibility genes, common breast/ovarian cancer genetic susceptibility variants (Polygenic Risk Scores) and mammographic density. It can also be used to calculate the likelihood of carrying mutations in the moderate to high risk genes BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM and CHEK2.

NEW: 10-year breast cancer risks used in the NHS protocol for surveillance of women at very high risk can be enabled in the 'Preferences' window.

NEW: CanRisk tool for French, Dutch, German and Spanish speakers is available by selecting 'fr', 'nl', 'de' or 'es' from the top menu bar.

<https://canrisk.org/>

Application



Breast cancer **R**isk after **D**iagnostics **G**ene **S**equencing -
Application clinique du projet de recherche européen
Horizon 2020 « **BRIDGES** »

*Etude comparative de l'impact psychologique de la
communication du risque de cancer du sein en
oncogénétique basé sur une estimation personnalisée
obtenue avec le modèle BOADICEA v5*

Application

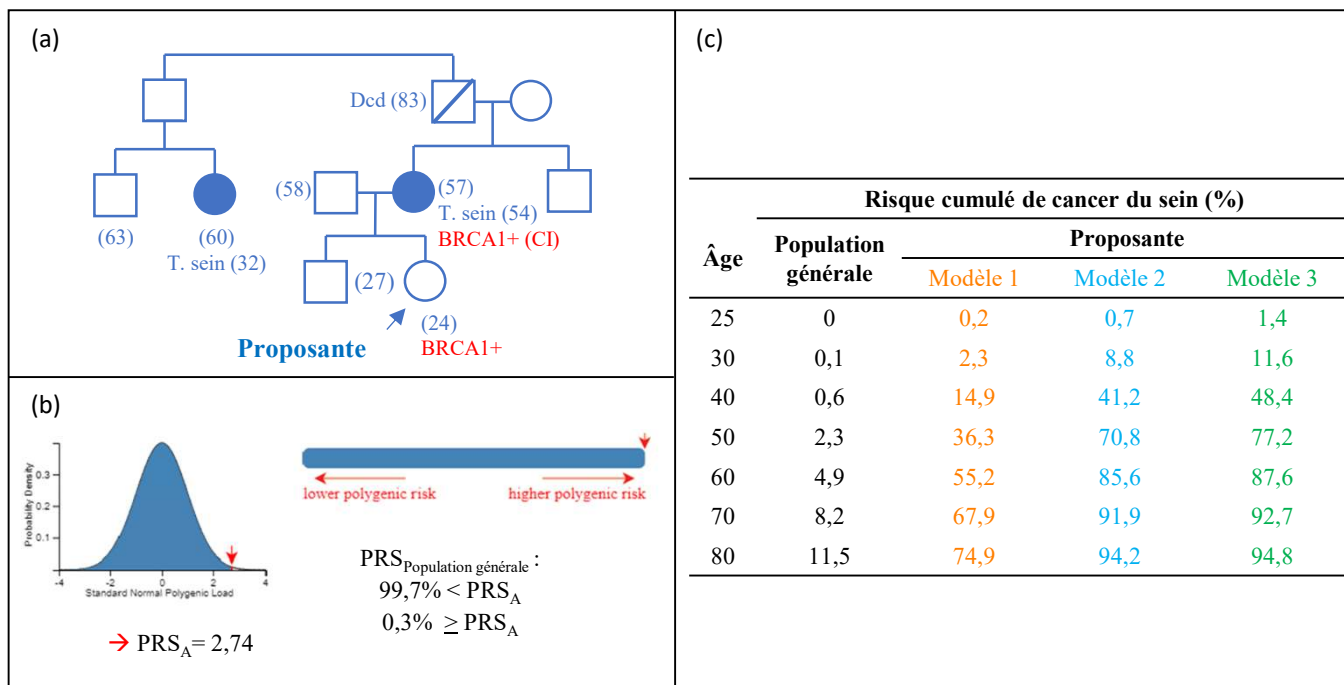
Objectif principal: Evaluer l'impact de la communication d'un risque personnalisé de cancer du sein utilisant le modèle BOADICEA^{V5} sur la détresse et les besoins psychosociaux chez les femmes indemnes de cancer du sein et apparentées de femmes testées positivement pour un gène de prédisposition au cancer du sein ou de l'ovaire en France et en Allemagne
→ Comparaison de cet impact à celui des femmes ayant réalisé un test ciblé de la cohorte 1

Cohorte française : 200 femmes

- Femmes rencontrées à l'Institut Curie (Paris ou Saint-Cloud)
- Femmes indemnes vues pour un test ciblé *BRCA1*, *BRCA2* ou *PALB2*
- Proposition dans le cadre de l'étude :
 - D'une analyse de panel de 8 gènes (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *CHEK2*, *ATM* et *BRIP1*) (collaboration avec l'Allemagne)
 - Du calcul du PRS (collaboration avec l'Allemagne)
- Calculs de risque avec la version 5 du modèle de BOADICEA (plusieurs modèles)

Application

Exemple 1 : femme ayant réalisé un test ciblé *BRCA1* et s'avérant porteuse.



- (a) Arbre généalogique
 (b) Distribution des PRS dans la population générale.
 (c) Risque cumulé de cancer du sein en fonction de l'âge dans la population générale et pour la proposante. **Modèle 1 : résultat du test ciblé *BRCA1*, âge, histoire familiale de cancer du sein ;** **Modèle 2 : modèle 1 + PRS ;** **Modèle 3 : Modèle 2 + densité mammaire, âge aux premières règles, parité, âge au premier enfant, prise de contraceptifs oraux, indice de masse corporelle, statut ménopausique, taille, consommation d'alcool.**

**Risque de cancer du sein
au-delà des gènes *BRCA1*!**

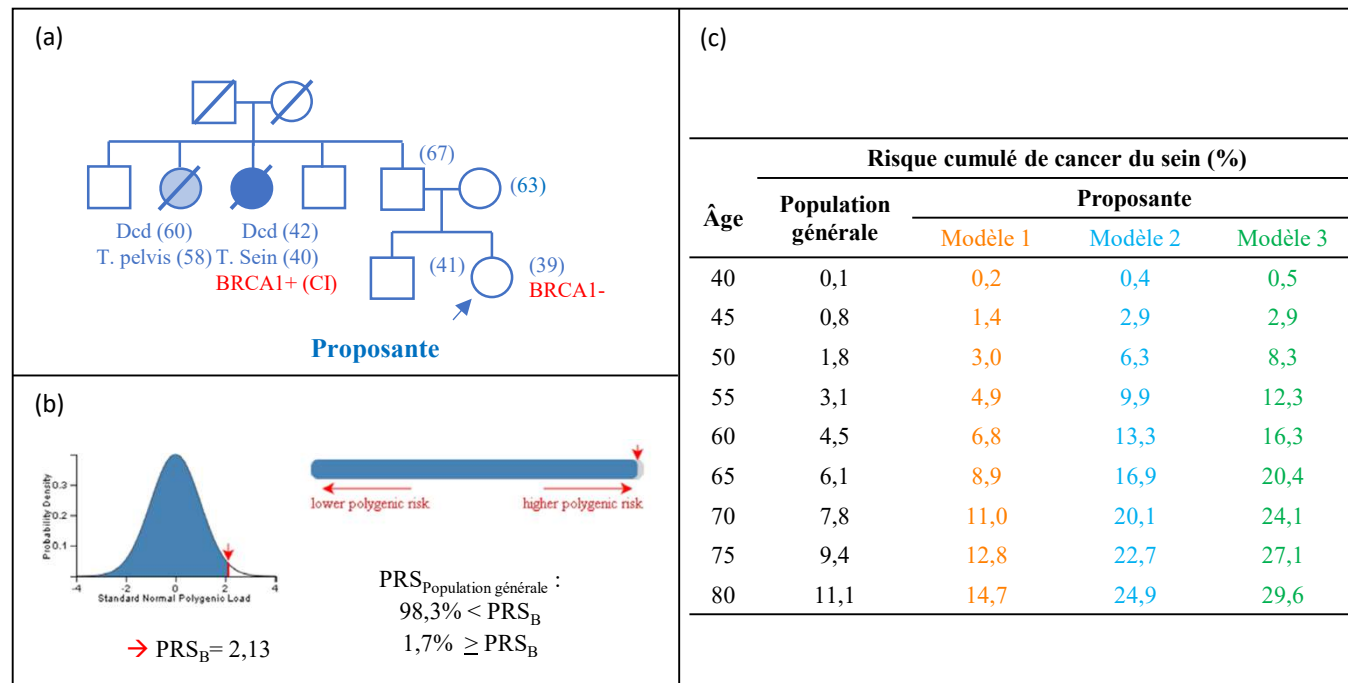
Breast cancer risk: beyond the BRCA genes!

F. Lesueur^{1,2,3,4}, A. de Pauw^{4,5}, N. Andrieu^{1,2,3,4}, D. Stoppa-Lyonnet^{5,6,7}

La Lettre du Sénologue • N° 90 - octobre-novembre-décembre 2020

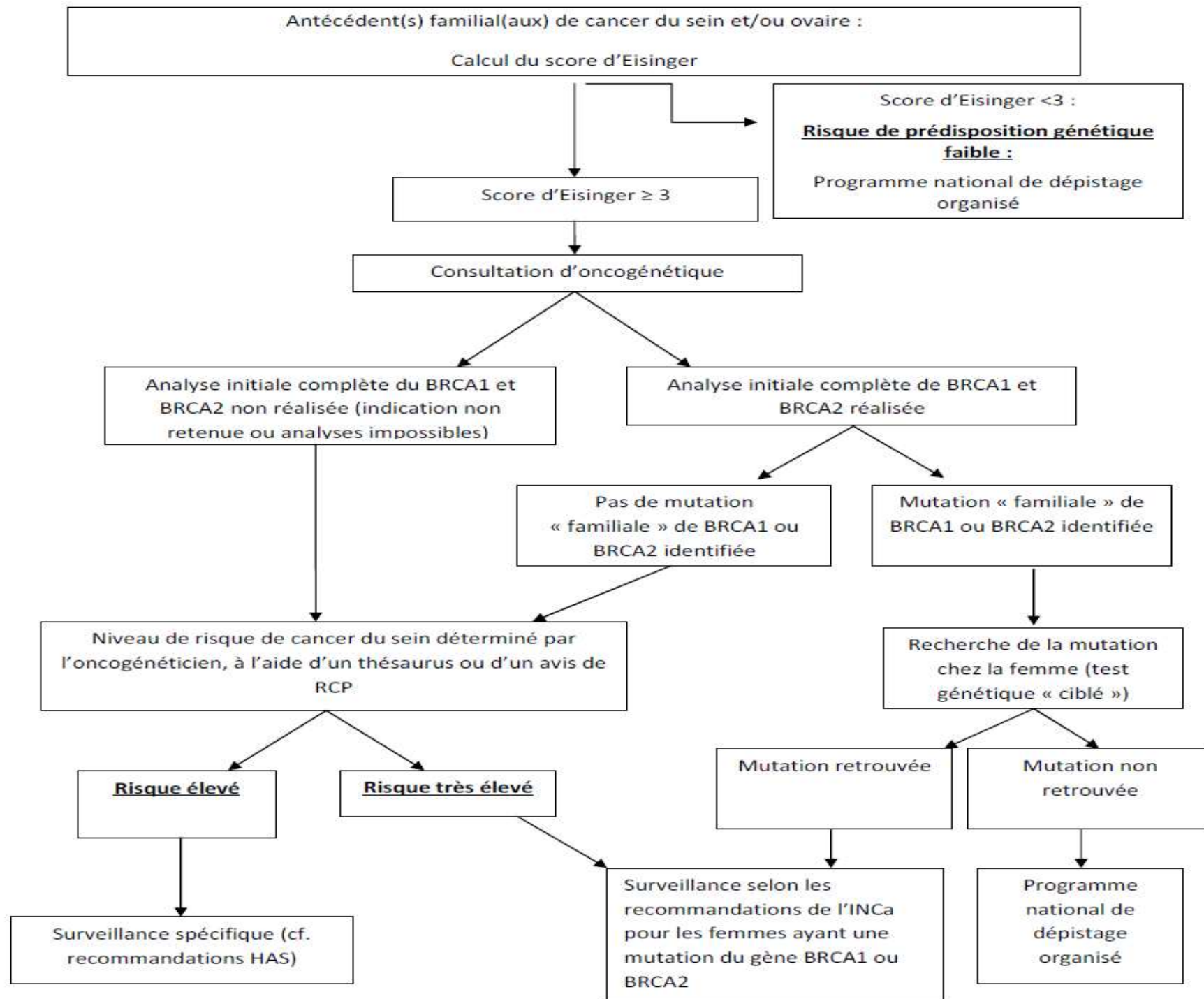
Application

Exemple 2 : femme ayant réalisé un test ciblé *BRCA1* et s'avérant non porteuse.



- (a) Arbre généalogique
 (b) Distribution des PRS dans la population générale.
 (c) Risque cumulé de cancer du sein en fonction de l'âge dans la population générale et pour la proposante. **Modèle 1 : résultat du test ciblé *BRCA1*, âge, histoire familiale de cancer du sein ;** **Modèle 2 : modèle 1 + PRS ;** **Modèle 3 : Modèle 2 + densité mammaire, âge aux premières règles, parité, âge au premier enfant, prise de contraceptifs oraux, indice de masse corporelle, statut ménopausique, taille, consommation d'alcool.**

CONCLUSION

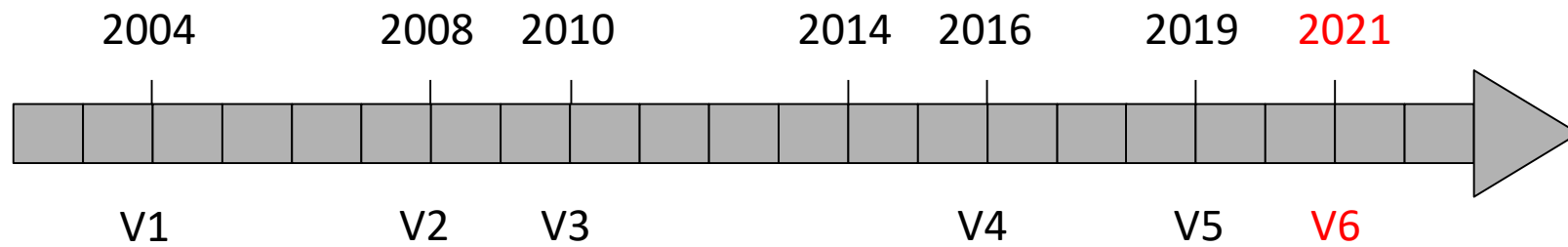


Conclusion

- BOADICEA : outil de prédiction du risque qui permet d'intégrer un grand nombre de facteurs de risques génétiques et non-génétiques
- Utilité clinique pour permettre d'être reproductif d'une famille à une autre mais aussi d'une personne à une autre
- Evaluation prospective des risques calculés, en population générale et chez les femmes *BRCA1/BRCA2* qui montrent une amélioration de la discrimination avec l'ensemble des composants du modèle (publication à venir par l'équipe de Cambridge)
- Temps de calcul long, mais imports possibles de nos bases de données qui permettent d'éviter de nouvelles saisies
- Mise à jour et amélioration continue par l'équipe de Cambridge

Conclusion

BOADICEA :



- Travail en cours (article en préparation)
- Implémentation dans CanRisk été/automne 2021
- Addition de nouveaux gènes (*BARD1*, *RAD51C* et *RAD51D*)
- Mise à jour des sous-types tumoraux
- Ajouts de nouvelles incidences pays-spécifiques (France, Pays-Bas, Slovénie).