

Où en sommes-nous en génétique?

D^{re} Gabrielle Bergeron Giguère, MD FRCSC, chirurgienne-oncologue du sein, CHU de Québec

D^r André Blais, MD FRCPC, hémato-oncologue, CHU de Québec





Divulgations

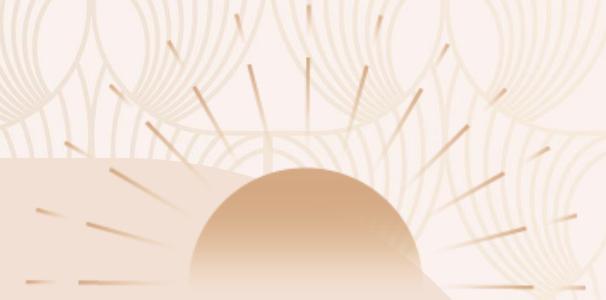
- Nom de la conférencière : D^{re} Gabrielle Bergeron Giguère
- Relations avec des commanditaires : aucune
- Aucun conflit d'intérêts

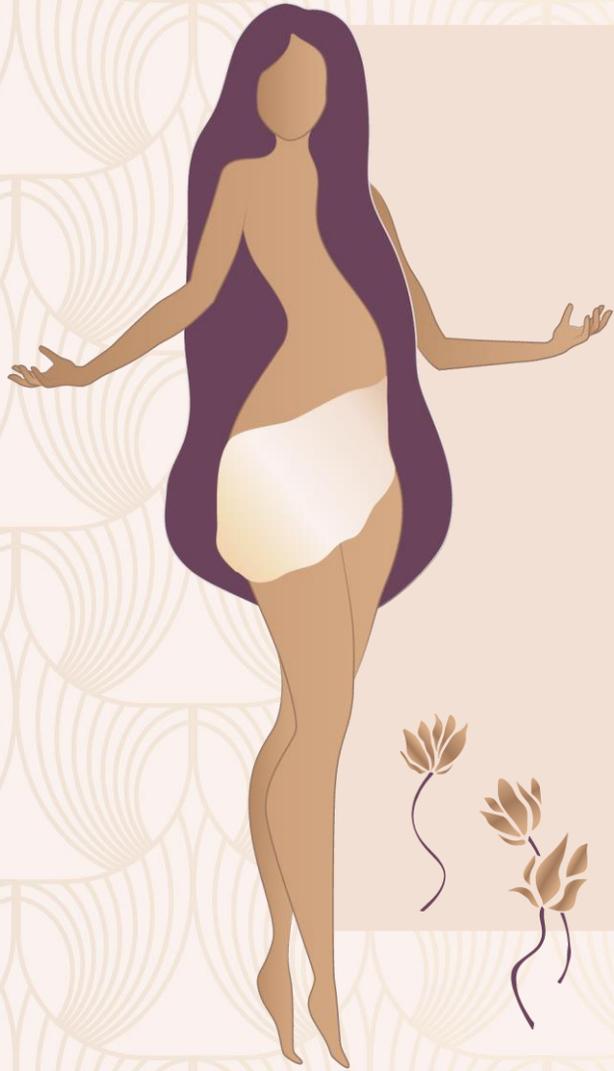
- Nom du conférencier : D^r André Blais Md FRCPC
- Présentations, Comités Aviseurs; AstraZeneca, Gilead, Novartis, Pfizer, Roche



Objectifs

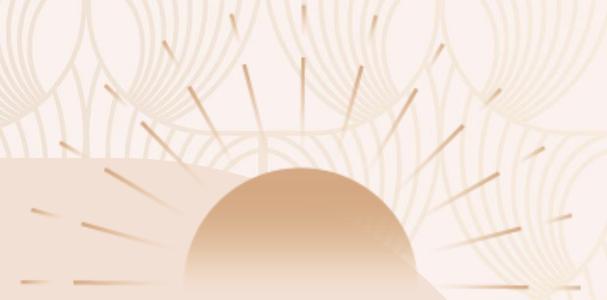
1. Discuter de la nouvelle trajectoire de l'analyse génétique au Québec
2. Reconnaître l'impact de la génétique dans la prise en charge chirurgicale
3. Reconnaître l'impact des mutations BRCA1 et 2 dans les traitements systémiques adjuvants et métastatiques





Partie 1

Nouvelle trajectoire de l'analyse génétique au QC



Nouvelle trajectoire de génétique – D’où ça vient ?

- EFFET ANGELINA JOLIE

- Publication de sa lettre le 14 mai 2013 dans le New York Times
- BRCA1
- A subi les 2 chirurgies préventives recommandées: seins et ovaires
 - Répercussions dans tous les pays sur les demandes en oncogénétique
 - Publications scientifiques liées à ce phénomène 2014-2023 (33)

- 2017: la SGOC (Society of Gynecologic Oncology of Canada) émet un positionnement “No Woman Left Behind”

- Jusqu’à 20 % des cancers tubo-ovariens ont des tests génétiques + pour des gènes de susceptibilité au cancer (ex. : *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, and *BRIP1*)
- Toutes les femmes avec cancer tubo-ovarien devraient avoir testing *BRCA1/2*



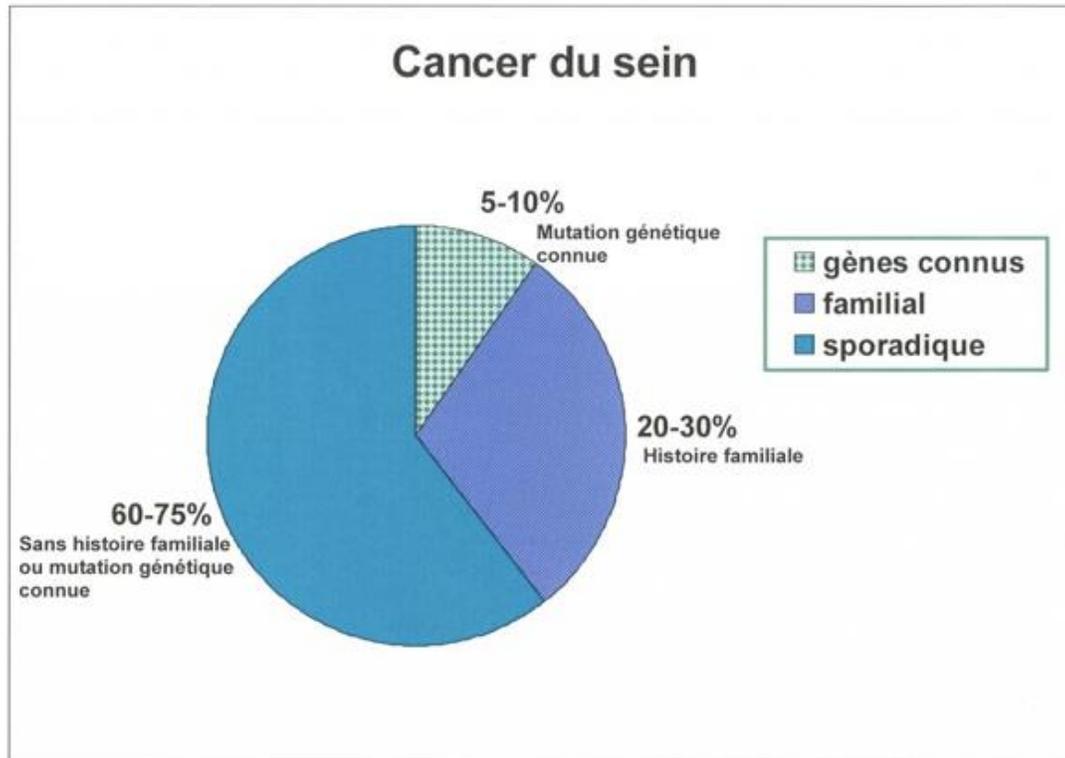


Nouvelle trajectoire de génétique – D'où ça vient ?

- RECRUESCENCE DES DEMANDES
- DÉVELOPPEMENT DU MODÈLE COLLABORATIF/MAINSTREAMING
- PANELS ANALYSÉS AU QUÉBEC 2023 - RQDM



Nouvelle trajectoire de génétique – pourquoi en cancer du sein?



- BRCA 1 et 2 :
 - 0,4-0,7% de la population ou 1/400
- Parmi les cancers du sein :
 - BRCA1/2 : 2-6%
 - ATM : 1%
 - BARD1 : 0,1-0,5%
 - CHEK2 : 1-2%
 - RAD51C : 0,2-0,5%
 - RAD51D : 0,3-0,4%





Nouvelle trajectoire de génétique – pourquoi en cancer du sein?

- Prévalence des gènes associés au cancer du sein (CMS 2021)
 - BRCA2 : 40%
 - BRCA1 : 30%
 - CHEK2 : 10%
 - PALB2 : 5%
 - TP53 : 4%
 - ATM : 3,8%
 - RAD51C : 1,2%
 - PTEN : 0,5%
 - NF1 : 0,5%
 - RAD51D : 0,4%
 - BARD1 : 0,2%
 - CDH1 : 0,1%





Nouvelle trajectoire de génétique – Nous, au CMS

DÉVELOPPEMENT DU MODÈLE COLLABORATIF/MAINSTREAMING AU CHU DE QUÉBEC 2017

- **2016-2017** : Discussions oncologiques et génétique sur le «mainstreaming» suite à l' article UK de 2016
- **31 janvier 2017** : **ÉNONCÉ DE POSITIONNEMENT DE LA SGOCC - AUCUNE FEMME OUBLIÉE : VERS UNE STRATÉGIE PANCANADIENNE DE DÉPISTAGE UNIVERSEL DES MUTATIONS DES GÈNES BRCA DANS LE CONTEXTE DU CANCER DE L'OVAIRE**
- **23 mars 2017** : Autorisation de prescription de test génétique accordée aux gynécos-oncologues de HDQ et oncologues du CMS
 - Une référence des gynécos-oncologues au service de génétique du CHUL pour les personnes avec mutation ou VUS est convenue
 - Les dossiers des personnes testées par les oncologues du CMS sont évalués par l'équipe d'oncogénétique du CMS pour planifier la diffusion des résultats aux personnes et à leur MD/IPS
- **Octobre 2023** : Nouveaux panels oncogénétique RQDM - Analyses disponibles au CHUL





Nouvelle trajectoire de génétique – Nous, au CMS

- Octobre 2023 : Nouveaux panels oncogénétique RQDM - Analyses disponibles au CHUL

Liste des panels des cancers héréditaires adultes disponibles

PANEL	DESCRIPTION	GÈNES
Cancer du sein	Analyse de 13 gènes associés au cancer du sein héréditaire	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, NF1, PALB2, PTEN RAD51C, RAD51D, STK11, TP53
Cancer de l'ovaire	Analyse de 12 gènes associés au cancer héréditaire de l'ovaire.	BRCA1, BRCA2, BRIP1, EPCAM ³ , MLH1, MSH2 ¹ , MSH6, PALB2, PMS2, RAD51C, RAD51D, TP53
Cancers du sein et gynécologique	Analyse de 19 gènes associés aux cancers héréditaires du sein et gynécologique.	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM ³ , MLH1, MSH2 ¹ , MSH6, NF1, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53
Cancer de la prostate	Analyse de 11 gènes associés au cancer héréditaire de la prostate	ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, EPCAM ³ , HOXB13, MLH1, MSH2 ¹ , MSH6, PALB2, PMS2.
Cancer de l'endomètre	Analyse de 10 gènes associés au cancer héréditaire de l'endomètre	BRCA1, BRCA2, EPCAM ³ , MLH1, MSH2 ¹ , MSH6, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D.
Cancer du pancréas	Analyse de 12 gènes associés au cancer héréditaire du pancréas	ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, EPCAM ³ , MLH1, MSH2 ¹ , MSH6, PALB2, PMS2, STK11, TP53
Cancer colorectal	Analyse de 18 gènes associés aux cancers colorectaux héréditaires	APC ² , BMPR1A, CHEK2, EPCAM ³ , GREM1 ^{3,4} , MLH1, MSH2 ¹ , MSH3, MSH6, MUTYH, NTHL1, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, SMAD4, STK11, TP53
Polypes colorectaux	Analyse de 10 gènes associés aux polyposes colorectales	APC ² , BMPR1A, GREM1 ^{3,4} , MUTYH, NTHL1, POLD1, POLE, PTEN, SMAD4, STK11
Cancer gastrique	Analyse de 13 gènes associés aux cancers gastriques héréditaires	APC ² , BMPR1A, CDH1, CTNNA1, MLH1, MSH2 ¹ , MSH6, MUTYH, PALB2, PMS2, SMAD4, STK11, TP53





Nouvelle trajectoire de génétique – qui ?



NCCN Guidelines Version 3.2024 Hereditary Cancer Testing Criteria

TESTING CRITERIA FOR HIGH-PENETRANCE BREAST CANCER SUSCEPTIBILITY GENES
(Specifically *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN*, *STK11*, and *TP53*. See [GENE-A](#))^{a,f,g,h,i}

Testing is clinically indicated in the following scenarios:	
<ul style="list-style-type: none"> • See General Testing Criteria on CRIT-1. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Personal history of breast cancer with specific features: <ul style="list-style-type: none"> ▶ ≤50 y ▶ Any age: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Treatment indications <ul style="list-style-type: none"> – To aid in systemic treatment decisions using PARP inhibitors for breast cancer in the metastatic setting^{j,k} (NCCN Guidelines for Breast Cancer) – To aid in adjuvant treatment decisions with olaparib for high-risk^l HER2-negative breast cancer^l ◊ Pathology/histology <ul style="list-style-type: none"> – Triple-negative breast cancer – Multiple primary breast cancers (synchronous or metachronous)^m – Lobular breast cancer with personal or family history of diffuse gastric cancer NCCN Guidelines for Gastric Cancer ◊ Male breast cancer ◊ Ancestry: Ashkenazi Jewish ancestry ▶ Any age (continued): <ul style="list-style-type: none"> ◊ Family historyⁿ <ul style="list-style-type: none"> – ≥1 close blood relative^o with ANY: <ul style="list-style-type: none"> ▪ breast cancer at age ≤50 ▪ male breast cancer ▪ ovarian cancer ▪ pancreatic cancer ▪ prostate cancer with metastatic,^p or high- or very-high-risk group (Initial Risk Stratification and Staging Workup in NCCN Guidelines for Prostate Cancer) – ≥3 diagnoses of breast and/or prostate cancer (any grade) on the same side of the family including the patient with breast cancer 	
<ul style="list-style-type: none"> • Family history of cancer only <ul style="list-style-type: none"> ▶ Individuals affected with breast cancer (not meeting testing criteria listed above) or individual unaffected with breast cancer with a first- or second-degree blood relative meeting any of the criteria listed above (except unaffected individuals whose relatives meet criteria only for systemic therapy decision-making).^q ▶ Individuals affected or unaffected with breast cancer who otherwise do not meet the criteria above but have a probability >5% of a <i>BRCA1/2</i> P/LP variant based on prior probability models (eg, Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk)^r 	

Testing *may be considered* in the following scenarios (with appropriate pre-test education and access to post-test management):

- Personal history of breast cancer <60 y not meeting any of the above criteria may approach a 2.5% probability of having a P/LP variant, based on recent data.^s It is cautioned that the majority of those PVs will be in moderate penetrance genes, which are over-represented in older affected individuals. Access to an experienced genetic counseling team to discuss management options is particularly important in this setting.
- Personal history of breast cancer diagnosed at any age with ≥1 close blood relative^o with intermediate-risk prostate cancer with intraductal/criform histology (see Initial Risk Stratification and Staging Workup in [NCCN Guidelines for Prostate Cancer](#))
- Individuals affected or unaffected with breast cancer who otherwise do not meet any of the above criteria but with a 2.5%–5% probability of *BRCA1/2* P/LP variant based on prior probability models (eg, Tyrer-Cuzick, BRCAPro, CanRisk)^f

There is a low probability (<2.5%) that testing will have findings of documented high-penetrance genes in the following scenarios:

- Female diagnosed with breast cancer at age >60 y, with no close relative^o with breast, ovarian, pancreatic, or prostate cancer.
- Diagnosed with localized prostate cancer with Gleason Score <7 and no close relative^o with breast, ovarian, pancreatic, or prostate cancer.





Nouvelle trajectoire de génétique – qui ?

- ASCO - LIGNES DIRECTRICES 01/2024
- BRCA1/2 :
 - Tous les cancers du sein de 65 ans et moins
 - > 65 ans et :
 - Histoire personnelle
 - Histoire familiale
 - Ethnicité
 - Éligibilité pour PARPi
 - Tous les 2^e cancers du sein (ipsi ou contro)
 - Avoir un bon counselling PRÉ-TEST

ASCO Special Articles



Germline Testing in Patients With Breast Cancer: ASCO–Society of Surgical Oncology Guideline

Isabelle Bedrosian, MD¹ ; Mark R. Somerfield, PhD² ; Maria Isabel Achatz, MD, PhD³; Judy C. Boughey, MD⁴ ; Giuseppe Curigliano, MD, PhD^{5,6} ; Sue Friedman, DVM⁷; Wendy K. Kohlmann, MS⁸ ; Allison W. Kurian, MD, MSc⁹ ; Christine Laronga, MD¹⁰; Filipa Lynce, MD¹¹ ; Barbara S. Norquist, MD¹² ; Jennifer K. Plichta, MD, MS¹³ ; Patricia Rodriguez, MD¹⁴ ; Payal D. Shah, MD¹⁵ ; Marc Tischkowitz, MD, PhD¹⁶ ; Marie Wood, MD¹⁷; Siddhartha Yadav, MD⁴ ; Katherine Yao, MD¹⁸; and Mark E. Robson, MD¹⁹ 

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02225>





Nouvelle trajectoire de génétique – qui ?

RÉFÉRENCE EN ONCOGÉNÉTIQUE CENTRE DES MALADIES DU SEIN

QUESTIONNAIRE HISTOIRE FAMILIALE REMIS

PRIORITÉ 1

Modification possible du type d'intervention chirurgicale selon statut génétique

INDIQUER, SVP :

- Cancer du sein identifié en priorité 2
- Cancer du sein identifié en priorité 3
- Mutation familiale déjà identifiée

INDIQUER, SVP :

- Mastectomie totale vs segmentaire
- Mastectomie bilatérale vs unilatérale
- Aviser la préopératoire de la réception du résultat (HSS).
- Autre _____

Date prévue de chirurgie

(aaaa/mm/jj) : _____

Utilisation possible d'une thérapie ciblée selon statut BRCA (ovaire-sein)

• Préciser : _____

Personne atteinte de cancer du sein ou de l'ovaire avec un état de santé précaire

• Préciser : _____

Membre d'une famille où une mutation génétique est déjà identifiée :

- Résultat du test ou lettre identifiant la mutation familiale (joindre) ou
- Nom du gène et de la mutation identifiée dans la famille : _____
- Si test fait à l'HSS, nom de la personne apparentée qui a été testée : _____

Personne porteuse de mutation envisageant une mastectomie préventive

PRIORITÉ 2

Personne avec cancer de l'ovaire (séreux), des trompes ou primaire du péritoine

• Préciser : _____

Personne avec cancer du sein (joindre rapport de pathologie et récepteurs hormonaux et HER2)

- Moins de 50 ans
- Tumeur triple négative
- Bilatéral ou plusieurs cancers primaires
- Homme avec cancer du sein

PRIORITÉ 3

Personne avec cancer du sein et histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire, non identifiée en priorité 2

PRIORITÉ 4

Personne sans cancer mais avec une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire

RÉFÉRENCE EN ONCOGÉNÉTIQUE GÉNÉTIQUE MÉDICALE CHUL

INFORMATIONS CLINIQUES PERTINENTES (choisir tous les critères applicables)

- Usager Mutation familiale connue page 1
 Antécédent personnel de cancer page 1-2
 Indemne avec antécédent familial de cancer page 3

Demande URGENTE :

- Métastatique
- Résultat génétique modifiera le plan chirurgical prévu dans les prochaines 4 à 12 semaines (précisez) : _____
- Résultat génétique modifiera le plan thérapeutique à court terme (précisez) : _____

INDICATION DE RÉFÉRENCE

MUTATION FAMILIALE CONNUE

- Présence d'une mutation dans la famille pour un syndrome de prédisposition héréditaire au cancer (veuillez svp inclure rapport du test génétique et la lettre de famille si disponible)
- Gène : _____, Mutation : _____
- Lien d'apparenté entre l'usager et l'individu avec la mutation : _____

USAGER AVEC ANTÉCÉDENT PERSONNEL DE CANCER

SEIN (in situ ou invasif)

Inclure une copie du rapport de pathologie et des récepteurs hormonaux associés avec la demande de référence

- À 50 ans et moins
- Triple négatif
- Multiples primaires du sein (synchrone ou métachrone)
- Type lobulaire ET cancer gastrique chez l'usager
- Cancer du sein masculin
- À tout âge ET résultat génétique qui aidera à la prise en charge (ex. choix thérapeutique ou type de suivi)
- À tout âge ET descendance Juive Ashkénaze
- Après l'âge de 50 ans ET 1 apparenté de 1^{er}, 2^e ou 3^e degré¹ avec cancer du sein à 50 ans et moins, cancer du sein masculin, de l'ovaire, du pancréas ou de la prostate métastatique.
- Après l'âge de 50 ans ET du même côté de la famille, 2 apparentés ou plus de 1^{er}, 2^e ou 3^e degré¹ avec antécédent de cancer pertinent (Ex. : cancer du sein, du sein masculin, de l'ovaire, du pancréas de la prostate ou gastrique)

OVAIRE ou TROMPE ou PÉRITOINE

Inclure une copie du rapport de pathologie avec la demande de référence

- (NB: Référence non indiquée si pathologie de tumeur borderline de l'ovaire)
- Type épithélial (ex : type séreux, à cellules claires, endométrioïde, mucineux)





Nouvelle trajectoire de génétique – qui ?

RÉFÉRENCE EN ONCOGÉNÉTIQUE GÉNÉTIQUE MÉDICALE CHUL

USAGER INDEMNÉ AVEC ANTÉCÉDENT FAMILIAL DE CANCER (cas index non disponible ou non testé)

- Cancer du sein chez 1 femme de 1^{er} degré¹ avant l'âge de 50 ans
- Multiples cancer du sein (synchrone ou métachrone) chez 1 femme de 1^{er} degré¹
- Cancer du sein chez 1 homme du 1^{er} degré¹
- Cancer de l'ovaire/trompe/péritoine chez 1 femme de 1^{er} degré¹
- Cancer de la prostate chez 1 homme de 1^{er} degré¹ avant l'âge de 60 ans
- Cancer du pancréas chez 1 apparenté de 1^{er} degré¹
- Cancer gastrique chez 1 apparenté de 1^{er} degré¹ avant l'âge de 50 ans
- Cancer colorectal ou de l'endomètre chez 1 apparenté de 1^{er} degré¹ avant l'âge de 50 ans
- Cancer colorectal ou de l'endomètre ET synchrone/ métachrone avec un cancer du spectre Lynch² chez 1 apparenté de 1^{er} degré¹
- Polypose adénomateuse familiale / 10 polypes ou plus (cumulatif) chez 1 apparenté de 1^{er} degré¹
- Du même côté de la famille, 2 apparentés ou plus de 1^{er}, 2^e ou 3^e degré¹, avec cancer du sein, du sein masculin, de l'ovaire, du pancréas, de la prostate, gastrique ou avec un cancer du spectre de Lynch²
- Du même côté de la famille, 2 apparentés ou plus de 1^{er}, 2^e ou 3^e degré¹ avec un cancer du spectre de Lynch²
- Autres antécédents familiaux: _____





«MAINSTREAMING» : QUI?

Toute patiente avec cancer du sein qui a les critères du CHU de Québec et chez qui le résultat de test génétique va avoir un impact :

- Décision de traitement médical
- Décision chirurgicale
- Santé précaire
- Et patiente qui accepte le test (après le bref conseil génétique)





Nouvelle trajectoire de génétique – Résultats

The Breast 67 (2023) 30–35



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

The Breast

journal homepage: www.journals.elsevier.com/the-breast



Does mainstream BRCA testing affect surgical decision-making in newly-diagnosed breast cancer patients?

Quratul Ain^a, Caroline Richardson^d, Miriam Mutebi^{a,c}, Angela George^{a,b}, Zoe Kemp^a, Jennifer E. Rusby^{a,b,*}

^a Royal Marsden Hospital NHS Foundation Trust, UK

^b Institute of Cancer Research, UK

^c Aga Khan University Hospital, Parklands, Nairobi, Kenya

^d Mediclinic Middle East, Abu Dhabi, United Arab Emirates

- Mainstreaming depuis 2013 par des cliniciens non-génétiens
- Prospectif, 2013-2018
- 88% des BRCA+ ont opté pour la mastectomie bilatérale
- Étude de 2023



Nouvelle trajectoire de génétique – Résultats à Qc

Genetic Counseling Services for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Patients' Experience and Satisfaction

Rachel Guérard¹, Hermann Nabi^{2,3}, Michel Dorval^{2,4,5}, Anne-Sophie Bergeron⁶, Carole Proulx², Julie Lapointe², Jocelyne Chiquette^{2,8}, Karine Bouchard⁹, Philippe Lachapelle⁶, Madeleine Côté⁶, Lily Bolly¹, Carmen Brisson⁷ and the other members of the C-MOnGene Study group.

1. CIUSSS du Saguenay Lac-Saint-Jean, Chicoutimi, Québec, Canada; rachel.guerard@ciuss.sqsj.qc.ca; 2. Oncology Division, CHU de Québec-Université Laval Research Center, Québec city, Québec, Canada; 3. Department of Social and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec city, Québec, Canada; 4. Centre de Recherche du CISSS Chaudière-Appalaches, Lévis, Québec, Canada; 5. Faculté de Pharmacie, Université Laval, Québec city, Québec, Canada; 6. Département des Sciences Infirmières, Université du Québec à Rimouski (UQAR), Rimouski, Québec, Canada; 7. CISSS du Bas-Saint-Laurent, Rimouski, Québec, Canada; 8. CHU de Québec-Université Laval, Québec city, Québec, Canada.



Analyse de la satisfaction des personnes du QC testées au CHU de Qc (CHUL, HSS, HDQ) en oncogénétique entre 2017 et 2021

Enseignement de groupe depuis 2014 au CMS



- This situation tends to be more frequent for patients who are on a fast-track pathway where clinicians need the result of the genetic test to guide a clinical decision.

Objective

We assessed whether participating in a formal genetic counseling session had an impact on patients' experience and satisfaction with the genetic testing process for HBOC.

Methods

- A random sample of patients (stratified according to patients' year of testing and region of residence) who underwent genetic testing for HBOC at the CHU de Québec-Université Laval between 2017 and 2021 were invited to respond to a 35-item telephone survey.
- Experience with the genetic testing process was assessed using a modified version of the Royal Marsden Satisfaction Questionnaire (Colombo, 2018, *J Clin Oncol*).
- Satisfaction was assessed with the French version of the Genetic Counseling Satisfaction Scale (GCSS) (Villafane-Bernier, 2021, *Healthcare*) and the Decision Regret Scale (Brehaut, 2003, *Med Decis Making*).
- Medical records were consulted to validate health services variables.
- Descriptive statistics summarized participants' responses.
- A thematic analysis was used to analyze answers to the open-ended question on suggestions to improve oncogenetic services.

Participants' Characteristics	N=501
Age of respondents – Mean (SD)	55 (14.4)
Gender	N (%)
Women	457 (91.2%)
Men	44 (8.8%)
Cancer history at the time of genetic testing	
Yes	381 (76.4%)
No	118 (23.6%)
Genetic test result	
Pathogenic variant	137 (27.4%)
VUS	228 (45.5%)
No variant	136 (27.1%)
Region	
Bas-Saint-Laurent	55 (11.0%)
Saguenay-Lac-Saint-Jean	58 (11.6%)
Capitale-Nationale	193 (38.5%)
Chaudière-Appalaches	126 (25.2%)
Other	69 (13.7%)
Year of the genetic blood test	
2017-2018	99 (19.8%)
2018-2019	97 (19.4%)
2019-2020	155 (30.9%)
2020-2021	150 (29.9%)
Models of oncogenetic service delivery	
Traditional	162 (32.3%)
Collaborative	258 (51.5%)
Fast-track collaborative	81 (16.2%)
GCSS total score* – Mean (SD)	26.4 (3.9)

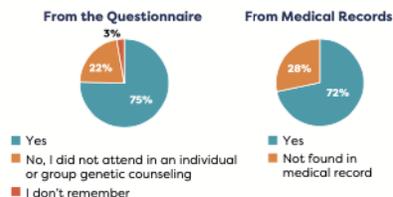
*The Genetic Counseling Satisfaction Scale (GCSS) was answered by those who attended a genetic counseling session.

Suggestions to Improve Oncogenetic Services

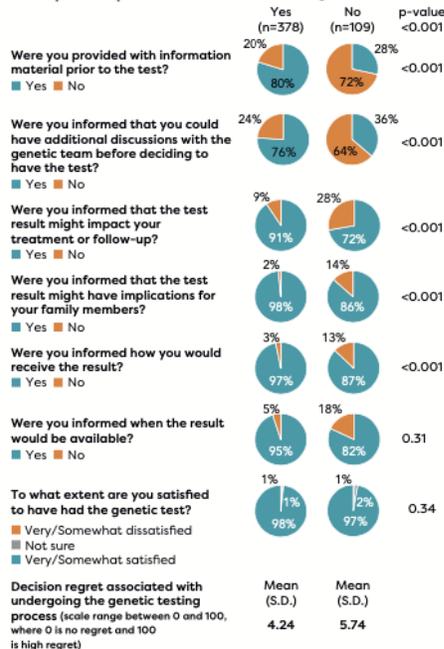


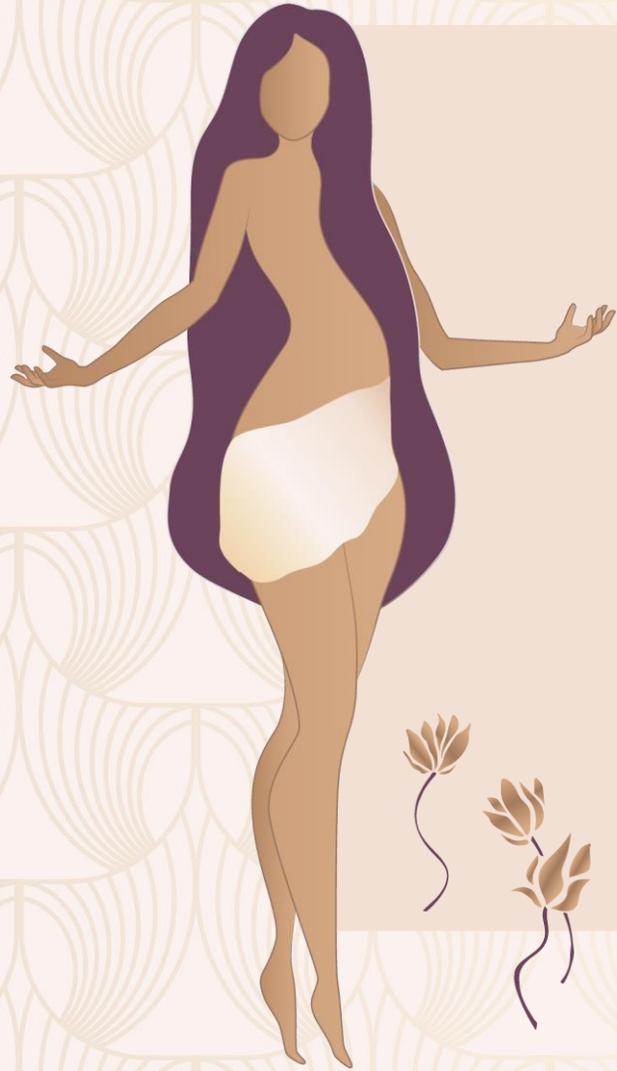
Results

Participation in a Genetic Counseling Session



Participants' Experience





Le conseil génétique





Un bon conseil génétique...

TEST GÉNÉTIQUE DE TYPE MAINSTREAM

Au cours de la dernière décennie, la demande pour les services de génétique en cancer a augmenté de façon constante. Afin de permettre l'accès aux tests génétiques aux canadiens dans un délai raisonnable, l'Association Canadienne des Conseillers en Génétique a développé des ressources éducatives pour favoriser des modèles alternatifs à la prestation de services génétiques. Ceci inclut les tests génétiques prescrits par les oncologues ('mainstreaming').

Ces ressources sont disponibles en français et en anglais. Elles incluent:

- [Une brochure informative](#) pour éduquer les patients sur les concepts des cancers héréditaires, les bénéfices et les limites des tests génétiques et les résultats possibles des tests génétiques. Cette ressource est accompagnée [d'une vidéo](#) disponible sur la page YouTube de l'ACCG (facilement accessible à l'aide du code QR sur la brochure).
- [Une liste pré-test soulignant](#) les points importants à discuter avec les patients pour aider les oncologues non-génétiens à prescrire des tests génétiques.
- [Des lettres de résultats](#) qui fournissent aux patients un résumé de leurs résultats de test génétique en des termes simples. Ces lettres peuvent être envoyées aux patients avec une copie de leurs résultats de test génétique. Elles sont disponibles pour des résultats positifs, négatifs et non concluants (variant de signification incertaine).
- [Des exemples de diapositives](#) pour aider les conseillers et conseillères en génétique à promouvoir les tests génétiques de type «mainstream» et éduquer leurs cliniciens locaux sur la manière d'instaurer cette initiative.





Un bon conseil génétique...

Liste de vérification pour la consultation préalable au dépistage

Comprendre le cancer héréditaire

- Un cancer héréditaire survient lorsqu'une personne présente une modification génétique particulière (appelée variant ou mutation pathogène) qui accroît le risque d'apparition de certains cancers. La plupart des cancers ne sont pas héréditaires.
- Si un variant pathogène est découvert à la suite d'un dépistage génétique, d'autres membres de la famille proche et élargie sont susceptibles de présenter le même variant pathogène.

Principaux points de discussion

- Un test de dépistage génétique est un test sanguin (ou salivaire) qui permet de vérifier **si le cancer de votre patient est héréditaire**.
- Le résultat du test de dépistage génétique peut mettre en évidence les **risques additionnels d'apparition d'un cancer primitif** chez votre patient.
- Le résultat du test de dépistage génétique peut **orienter le traitement** du cancer de votre patient.
- Le résultat du test de dépistage génétique peut avoir des répercussions sur le **risque de cancer chez les membres de la famille de votre patient**.
- Le résultat du test de dépistage génétique est **parfois incertain** (c.-à-d. qu'on ignore si le variant est véritablement la cause du cancer qui s'est développé chez votre patient).
- Les renseignements génétiques sont **protégés** par la *Loi sur la non-discrimination génétique* (LNDG juillet 2020).

Chronologie

Le résultat du test de dépistage génétique est habituellement disponible _____ semaines après le prélèvement de l'échantillon de sang (ou de salive).

Résultat du test de dépistage génétique



Positif : Variant (mutation) pathogène décelé. Ce résultat explique probablement pourquoi un cancer s'est développé chez votre patient. Cela signifie aussi qu'il pourrait présenter un risque accru d'avoir un ou plusieurs autres types de cancer.

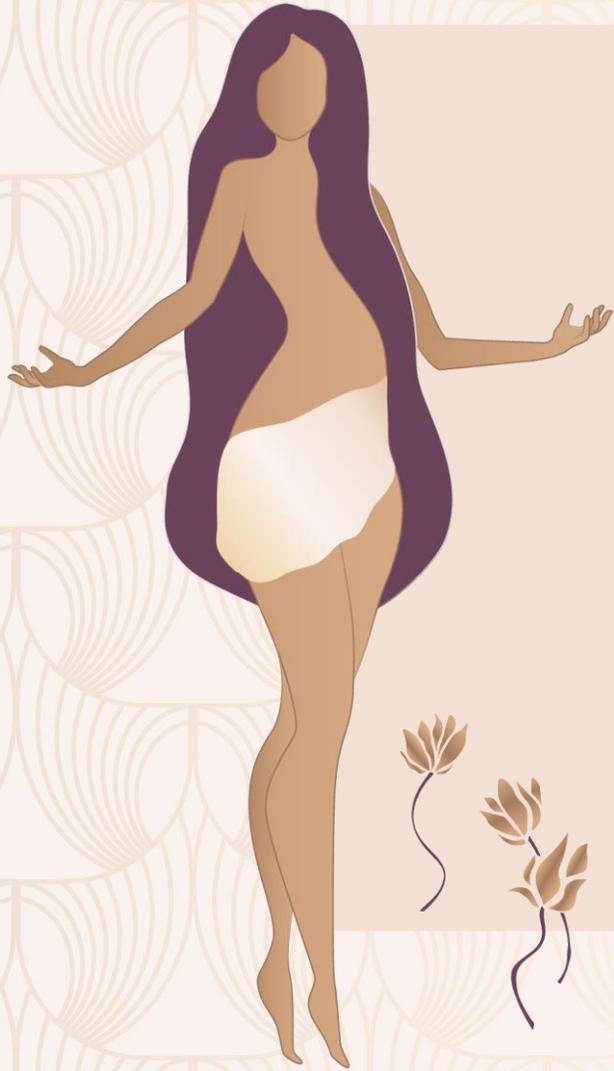


Négatif : Aucun variant pathogène (mutation) décelé. Ce résultat n'exclut pas forcément une prédisposition héréditaire sous-jacente. Les recommandations médicales doivent être faites en tenant compte des antécédents personnels et familiaux de cancer.



VUS : Variant de signification clinique incertaine (VUS : *variant of uncertain significance*) décelé. Il n'est actuellement pas possible de classer le variant comme étant pathogène ou bénin. Un résultat indiquant un VUS pourrait, à l'avenir, être mieux compris ou reclassé. Les recommandations médicales doivent être faites en tenant compte des antécédents personnels.





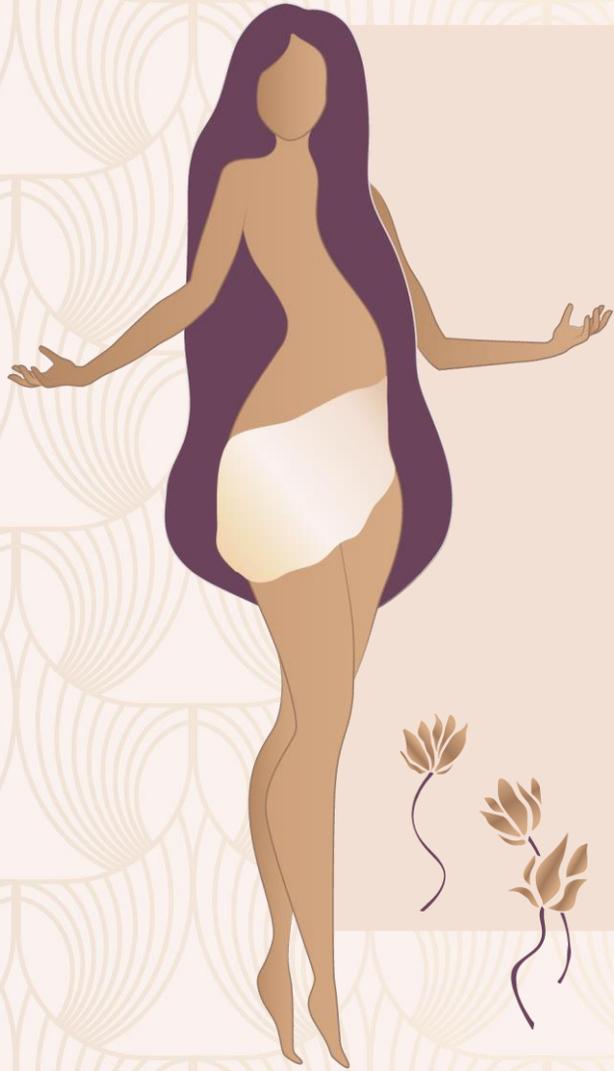
Partie 2

Impact de la génétique dans la prise en charge chirurgicale

1-Patiente exempte de cancer

2-Patiente avec cancer/mutation

3-Patiente avec ancien cancer/nouvelle mutation



Partie 2

Impact de la génétique dans la prise en charge chirurgicale

1-Patiente exempte de cancer

2-Patiente avec cancer/mutation

3-Patiente avec ancien cancer/nouvelle mutation



Prise en charge des mutations génétiques – haut risque

- Un exemple avec une patiente
- 34 ans, BRCA 2, exempte de cancer





Exemple BRCA2 (risque = 70%)

OPTIONS	DESCRIPTION	RISQUE
1	Dépistage intensif IRM q 1 an et Mammo q 1 an (intercalés aux 6 mois)	Pas de ↓ donc 70 %
2	Prévention endocrinienne Sous forme de tamox pour 5 ans (pas avant 35 ans) Mais doit poursuivre l'OPTION 1	↓ de 62 % donc 27 %
3	Chirurgie de réduction de risque Sous forme de mastectomie totale bilatérale Avec ou sans reconstruction Avec ou sans préservation du complexe aréolo-mammellaire. Ok pour cesser l'OPTION 1	↓ de 90-95 % donc 4-7 %

**Pas de diminution de risque avec tamoxifène et BRCA1 car tendance aux cancers triples négatifs

**Bénéfice de survie avec chirurgie et BRCA1

**Diminution de 50 % en général avec la prévention endocrinienne



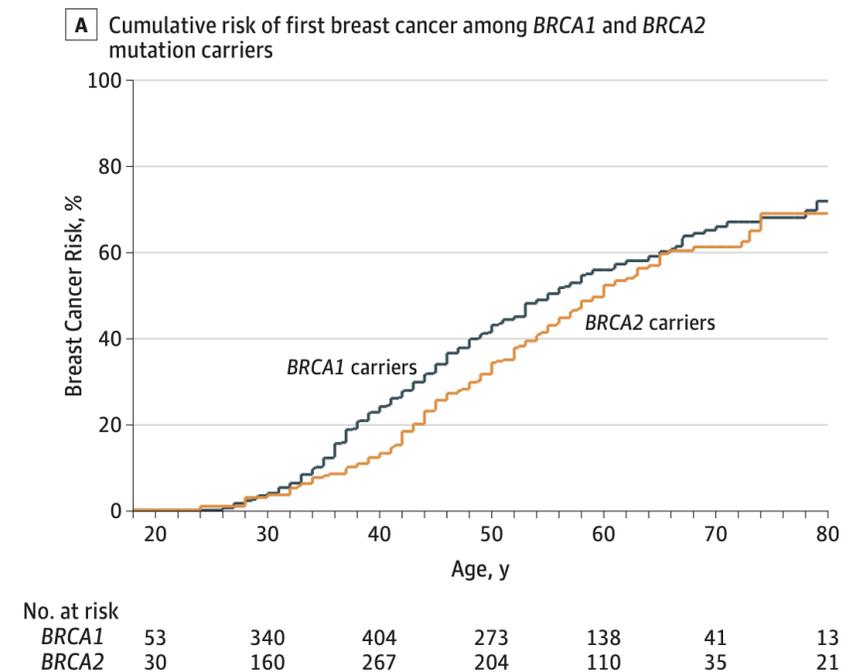


Mais qu'en est-il si la patiente a 64 ans ?

Table 2. Breast and Ovarian Cancer Incidence Rates Per 1000 Person-Years, Kaplan-Meier Estimates of the Cumulative Risks, and Standardized Incidence Rates by 10-Year Age Groups

Age, During Follow-up, y ^a	No. of Women Contributing in Age Category ^a	No. of Person-Years	No. of Events	Incidence per 1000 Person-Years (95% CI)	Cumulative Risk, % (95% CI) ^b	Standardized Incidence Rate (95% CI) ^c
Breast Cancer						
<i>BRCA1</i> mutation carriers						
≤20	53	74.0	0	0		
21-30	605	2222.5	13	5.9 (3.4-10.1)	4 (2-7)	73.7 (42.9-126.8)
31-40	1048	3831.6	90	23.5 (19.1-28.9)	24 (21-29)	46.2 (37.3-57.1)
41-50	870	3317.8	94	28.3 (23.1-34.7)	43 (39-48)	17.2 (14.0-21.2)
51-60	479	1905.9	49	25.7 (19.4-34.0)	56 (51-61)	9.7 (7.2-12.9)
61-70	201	761.3	19	25.0 (15.9-39.1)	66 (61-72)	7.0 (4.5-11.0)
71-80	55	243.0	4	16.5 (6.2-43.9)	72 (65-79)	4.8 (1.8-12.8)
Total	2276 ^d	12356.1	269	21.8 (19.3-24.5)		16.6 (14.7-18.7)
<i>BRCA2</i> mutation carriers						
≤20	30	44.0	0	0		
21-30	329	1046.0	5	4.8 (2.0-11.5)	4 (2-9)	60.8 (25.5-144.9)
31-40	625	2136.1	23	10.8 (7.2-16.2)	13 (9-19)	20.3 (13.5-30.5)
41-50	669	2365.0	65	27.5 (21.6-35.1)	35 (29-41)	16.4 (12.9-20.9)
51-60	384	1437.2	44	30.6 (22.8-41.1)	53 (46-59)	11.4 (8.4-15.5)
61-70	174	610.2	14	22.9 (13.6-38.7)	61 (55-68)	6.4 (3.8-10.7)
71-80	68	274.6	6	21.9 (9.8-48.6)	69 (61-77)	6.6 (3.0-14.7)
Total	1610 ^d	7913.1	157	19.8 (17.0-23.2)		12.9 (11.1-15.1)

Figure 2. Estimated Cumulative Risks of Breast and Ovarian Cancer in Mutation





Indications de chirurgie de réduction de risque

- À discuter et envisager pour : **BRCA1**, **BRCA2**, **PALB2**, **CDH1**, **TP53**, **PTEN**, **STK11**
- Évidence insuffisante pour **ATM**, **BARD1**, **BRIP1**, **CHEK2**, **NF1**, **RAD51C**, **RAD51D**
 - À gérer selon histoire familiale
- On PEUT discuter et envisager si risque à vie est > 30 %
- **BRCA1** = seule mutation avec bénéfice de survie prouvé





Indications de prévention endocrinienne

ASCO special articles abstract

Use of Endocrine Therapy for Breast Cancer Risk Reduction: ASCO Clinical Practice Guideline Update

Kala Visvanathan, MHS, MD¹; Carol J. Fabian, MD²; Elissa Bantug, MHS³; Abenaa M. Brewster, MHS, MD⁴; Nancy E. Davidson, MD⁵; Andrea DeCensi, MD⁶; Justin D. Floyd, DO⁷; Judy E. Garber, MPH, MD⁸; Erin W. Hofstatter, MD⁹; Seema A. Khan, MD¹⁰; Maria C. Katapodi, PhD¹¹; Sandhya Pruthi, MD¹²; Rachal Raab, MD¹³; Carolyn D. Runowicz, MD¹⁴; and Mark R. Somerfield, PhD¹⁵

PURPOSE To update the ASCO guideline on pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction and provide guidance on clinical issues that arise when deciding to use endocrine therapy for breast cancer risk reduction.

METHODS An Expert Panel conducted targeted systematic literature reviews to identify new studies.

RESULTS A randomized clinical trial that evaluated the use of anastrozole for reduction of estrogen receptor–positive breast cancers in postmenopausal women at increased risk of developing breast cancer provided the predominant basis for the update.

UPDATED RECOMMENDATIONS In postmenopausal women at increased risk, the choice of endocrine therapy now includes anastrozole (1 mg/day) in addition to exemestane (25 mg/day), raloxifene (60 mg/day), or tamoxifen (20 mg/day). The decision regarding choice of endocrine therapy should take into consideration age, baseline comorbidities, and adverse effect profiles. Clinicians should not prescribe anastrozole, exemestane, or raloxifene for breast cancer risk reduction to premenopausal women. Tamoxifen 20 mg/day for 5 years is still considered standard of care for risk reduction in premenopausal women who are at least 35 years old and have completed childbearing. Data on low-dose tamoxifen as an alternative to the standard dose for both pre- and postmenopausal women with intraepithelial neoplasia are discussed in the Clinical Considerations section of this article. Additional information is available at www.asco.org/breast-cancer-guidelines.

JCO, 2019





TABLE 1. Summary of All Recommendations

Agent	Recommendations	Strength of Recommendation and Strength of Evidence
Tamoxifen	1.1. Should be discussed as an option to reduce the risk of invasive BC, specifically ER-positive BC, in premenopausal women who are ≥ 35 years of age with a 5-year projected absolute BC risk $\geq 1.66\%$ or with LCIS. Risk reduction benefit continues for at least 10 years.	Strong, evidence-based recommendation. Strength of evidence: strong, based on five RCTs with a low risk of bias.
	1.2. Is not recommended for use in women with a history of deep vein thrombosis, pulmonary embolus, stroke, transient ischemic attack, or during prolonged immobilization.	
	1.3. Is not recommended for women who are pregnant, women who may become pregnant, or nursing mothers.	
	1.4. Is not recommended in combination with hormone therapy.	
	1.5. Follow-up should include a timely workup of abnormal vaginal bleeding.	
	1.6. Discussions with patients and health care providers should include both the risks and benefits of tamoxifen in the preventive setting.	
	1.7. Dosage: 20 mg/day orally for 5 years.	

TABLE 1. Summary of All Recommendations (continued)

Agent	Recommendations	Strength of Recommendation and Strength of Evidence
Anastrozole	4.1. Anastrozole (1 mg/day orally for 5 years) should be discussed as an alternative to tamoxifen, raloxifene, or exemestane to reduce the risk of invasive BC in postmenopausal women at increased risk of developing BC.	Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong, based on one RCT with low risk of bias.
	4.2. Women most likely to benefit from endocrine therapy are those with one of more of the following: a diagnosis of atypical (ductal or lobular) hyperplasia or LCIS, an estimated 5-year risk (NCI BCRAT) of at least 3%, a 10-year risk (IBIS/Tyrer-Cuzick Risk Calculator) of at least 5%, or a relative risk of at least four times the population risk for their age group if their age is 40 to 44 years or two times the population risk for their age group if their age is 45 to 69 years.	
	4.3. Clinicians should not prescribe anastrozole, exemestane, or raloxifene for BC risk reduction in premenopausal women.	
	4.4. Discussions between patients and health care providers should include both the benefits and risks of anastrozole along with the other approved drugs for risk reduction based on menopausal status.	





Bénéfice de survie ?

Une méta-analyse qui a finalement montré réduction de mortalité

Prophylactic mastectomy versus surveillance for the prevention of breast cancer in women's BRCA carriers

[Article in Spanish, English]

[Francisca Honold](#)¹, [Mauricio Camus](#)²

Affiliations + expand

PMID: 30052622 DOI: [10.5867/medwave.2018.04.7160](https://doi.org/10.5867/medwave.2018.04.7160)

«We identified 13 systematic reviews including 50 studies overall. We concluded prophylactic mastectomy is associated with frequent adverse effects, **but probably reduces the incidence of breast cancer and decreases mortality**, in addition to being associated with high levels of satisfaction.»





Bénéfice de survie ?

Breast Cancer Research and Treatment (2019) 177:723–733
https://doi.org/10.1007/s10549-019-05345-2

EPIDEMIOLOGY

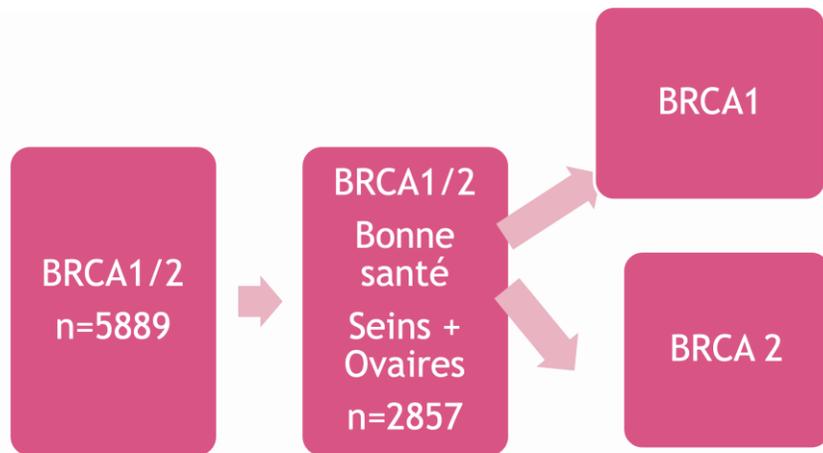


Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers

Bernadette A. M. Heemskerk-Gerritsen¹ · Agnes Jager¹ · Linetta B. Koppert² · A. Inge-Marie Obdeijn³ · Margriet Collée⁴ · Hanne E. J. Meijers-Heijboer⁵ · Denise J. Jenner⁶ · Hester S. A. Oldenburg⁷ · Klaartje van Engelen⁸ · Jakob de Vries⁹ · Christi J. van Asperen¹⁰ · Peter Devilee¹¹ · Marinus J. Blok¹² · C. Marleen Kets¹³ · Margreet G. E. M. Ausems¹⁴ · Caroline Seynaeve¹ · Matti A. Rookus⁶ · Maartje J. Hoening¹

Received: 27 May 2019 / Accepted: 2 July 2019 / Published online: 13 July 2019
© The Author(s) 2019

Suivi moyen 10,3 ans

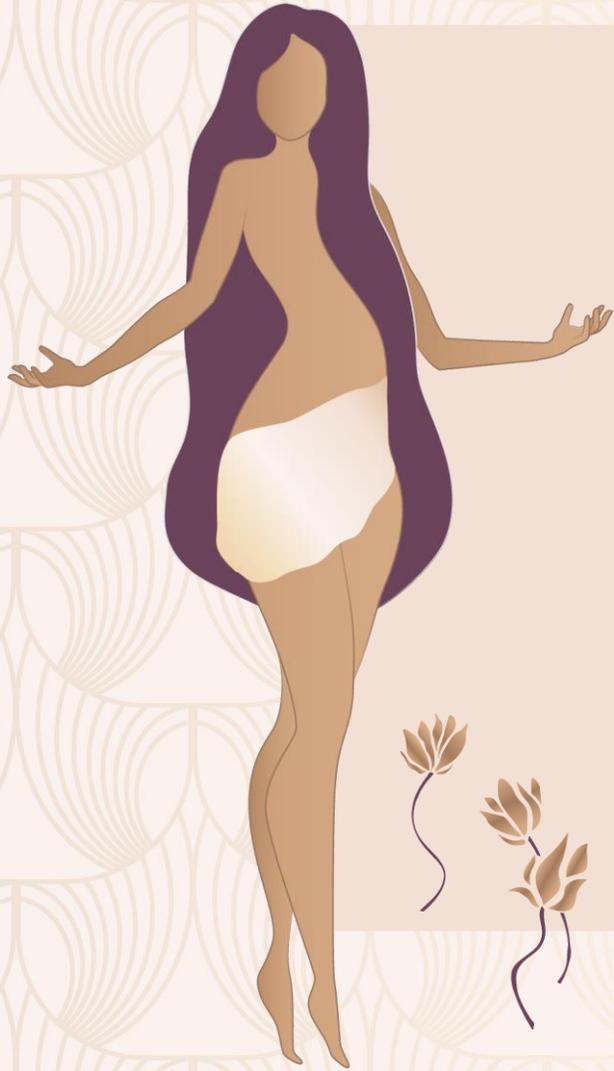


BRCA1	CS	Décès CS	HR
CRR (n=722) 42%	1 %	0,1 %	0,06 (95 % CI, 0.01-0,46)
Surveillance (n=990)	27 %	2,0 %	

BRCA2	CS	Décès CS	HR
CRR (n=406) 35%	0 %	0 %	Non calculable
Surveillance (n=739)	19 %	0,9 %	

Survie spécifique au CS à 65 ans pour BRCA1: 99,7 vs 93 %
Survie spécifique au CS à 65 ans pour BRCA2: 100 vs 98 %





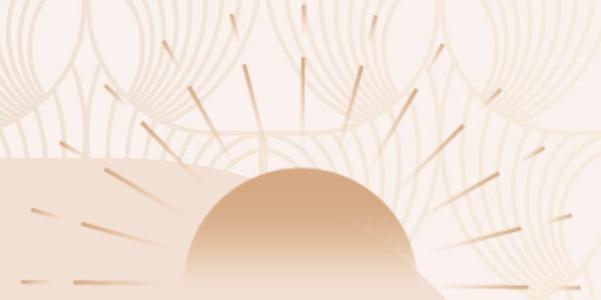
Partie 2

Impact de la génétique dans la prise en charge chirurgicale

1-Patiente exempte de cancer

2-Patiente avec cancer/mutation

3-Patiente avec ancien cancer/nouvelle mutation

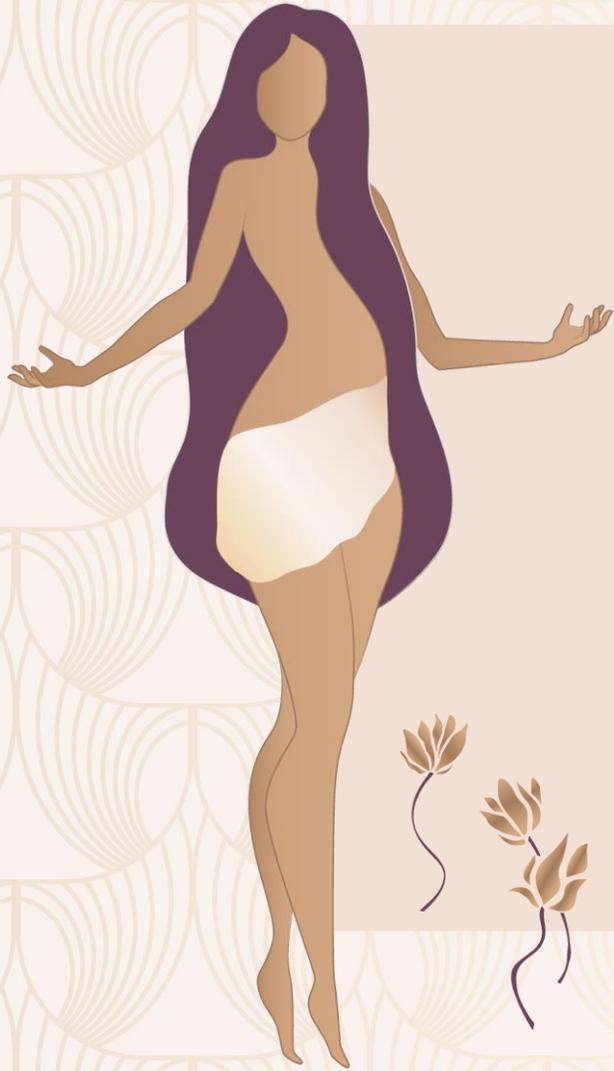




Prise en charge des mutations génétiques – haut risque

- Si cancer, idéalement traiter avec la chirurgie prophylactique en même temps que la chirurgie de cancer
 - Quelques nuances selon les cas





Partie 3

Impact de la génétique dans la prise en charge chirurgicale

1-Patiente exempte de cancer

2-Patiente avec cancer/mutation

3-Patiente avec ancien cancer/nouvelle mutation



Indications de mastectomie controlatérale

Table 3. Contralateral Breast Cancer Incidence Rates Per 1000 Person-Years and Kaplan-Meier Estimates of the Cumulative Risks of Contralateral Breast Cancer by Time Since First Breast Cancer, Overall and Stratified by Age at First Breast Cancer

Years Since First Breast Cancer Diagnosis	No. of Women Contributing in Category	No. of Person-Years	No. of Events	Incidence Rate per 1000 Person-Years (95% CI)	Cumulative Risk, % (95% CI)
BRCA1					
≤5	827	2107	60	28.5 (22.1-36.7)	13 (10-16)
>5-10	618	2071	53	25.6 (19.6-33.5)	23 (20-27)
>10-15	435	1438	33	22.9 (16.3-32.3)	32 (28-36)
>15-20	236	675	17	25.2 (15.7-40.5)	40 (35-45)
>20-45	132	661	10	15.1 (8.1-28.1)	53 (44-62)
BRCA2					
≤5	565	1468	27	18.4 (12.6-26.8)	8 (6-12)
>5-10	476	1543	26	16.9 (11.5-24.8)	16 (12-21)
>10-15	285	880	11	12.5 (6.9-22.6)	21 (17-26)
>15-20	138	355	5	14.1 (5.9-33.8)	26 (20-33)
>20-43	68	290	3	10.3 (3.3-32.1)	65 (25-98)





Indications de mastectomie controlatérale

original reports Contralateral Breast Cancer Risk Among Carriers of Germline Pathogenic Variants in *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, and *PALB2*

Siddhartha Yadav, MD¹; Nicholas J. Boddicker, PhD²; Jie Na, MS²; Eric C. Polley, PhD³; Chunling Hu, PhD⁴; Steven N. Hart, PhD²; Rohan D. Gnanaolivu, PhD²; Nicole Larson, BS²; Susan Holtegaard, BS⁴; Huaizhi Huang, BS⁵; Carolyn A. Dunn, BS⁴; Lauren R. Teras, PhD⁶; Alpa V. Patel, PhD⁶; James V. Lacey, PhD⁷; Susan L. Neuhausen, PhD⁷; Elena Martinez, PhD⁸; Christopher Haiman, ScD⁹; Fei Chen, PhD⁹; Kathryn J. Ruddy, MD¹; Janet E. Olson, PhD²; Esther M. John, PhD^{10,11}; Allison W. Kurian, MD^{10,11}; Dale P. Sandler, PhD¹²; Katie M. O'Brien, PhD¹²; Jack A. Taylor, MD, PhD¹²; Clarice R. Weinberg, PhD¹²; Hoda Anton-Culver, PhD¹³; Argyrios Ziogas, PhD¹³; Gary Zirpoli, PhD¹⁴; David E. Goldgar, PhD¹⁵; Julie R. Palmer, ScD¹⁴; Susan M. Domchek, MD^{16,17}; Jeffrey N. Weitzel, MD¹⁸; Katherine L. Nathanson, MD^{16,17}; Peter Kraft, PhD¹⁹; and Fergus J. Couch, PhD⁴

Risque à 10 ans (préménopause):

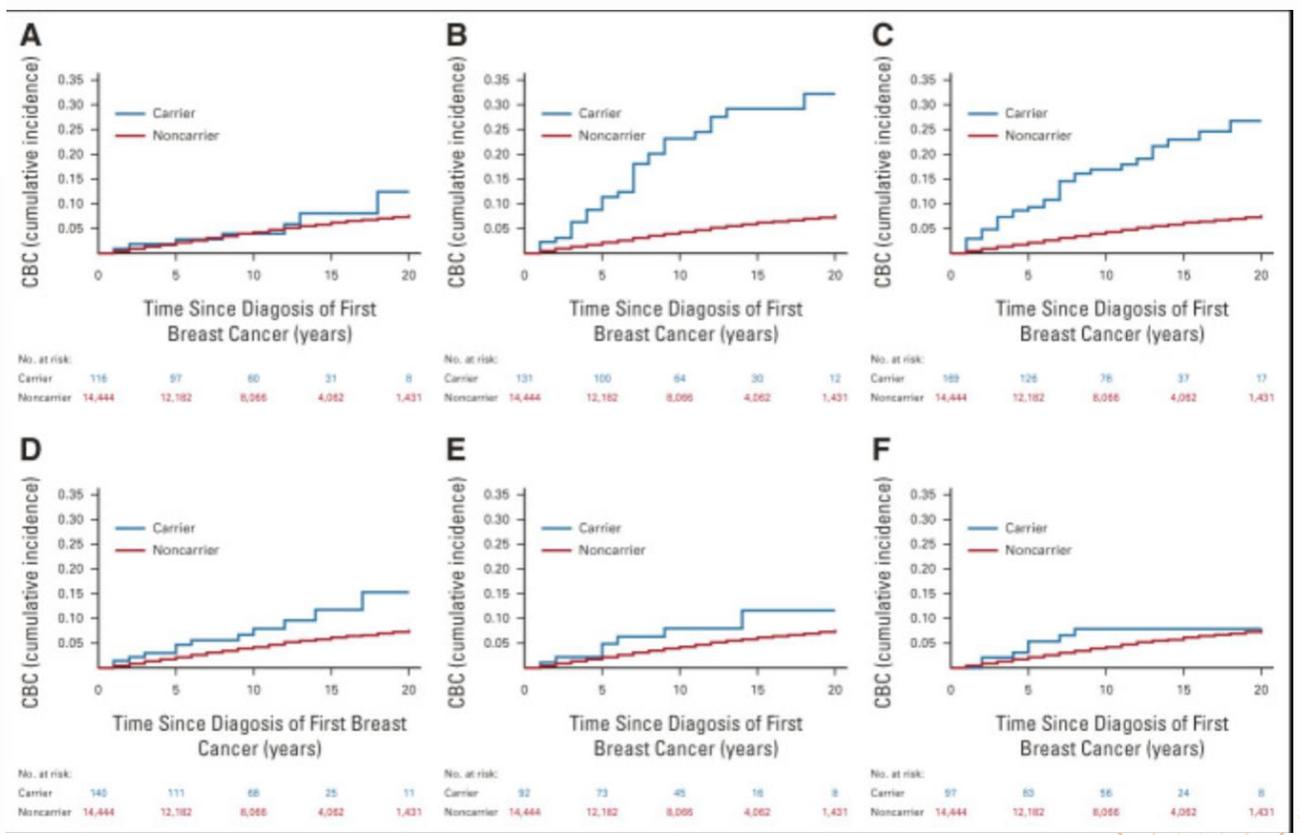
- BRCA1 : 33 %
- BRCA2 : 27 %
- CHEK2 : 13 %

PALB2 : 35 % si triple négatif

ATM : pas de risque de CBC élevé

Risque à 10 ans (postménopause):

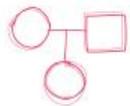
- BRCA1 : 12 %
- BRCA2 : 9 %
- CHEK2 : 4 %





Livrets disponibles sur www.reseaurose.ca

**CONSULTER
EN GÉNÉTIQUE :
CANCER DU
SEIN OU DE
L'OVAIRE**



Centre des maladies du sein
Deschênes-Fabia

**ENVISAGER UNE
MASTECTOMIE
PRÉVENTIVE**

avec ou sans
reconstruction
mammaire

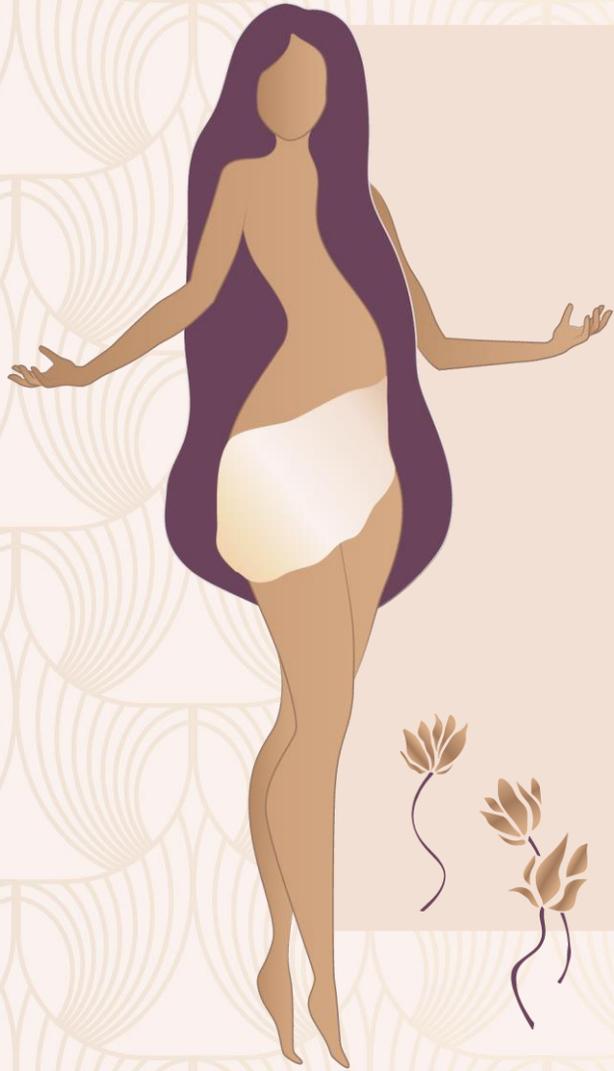
RÉSEAU
ROSE

**DIRE À SON ENFANT
QU'ON EST PORTEUR
D'UNE MUTATION
DU GÈNE BRCA1
OU BRCA2**

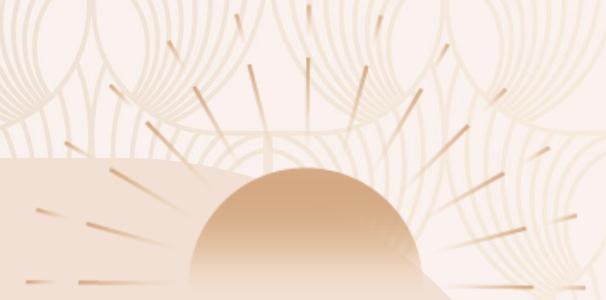
RÉSEAU
ROSE

CMS

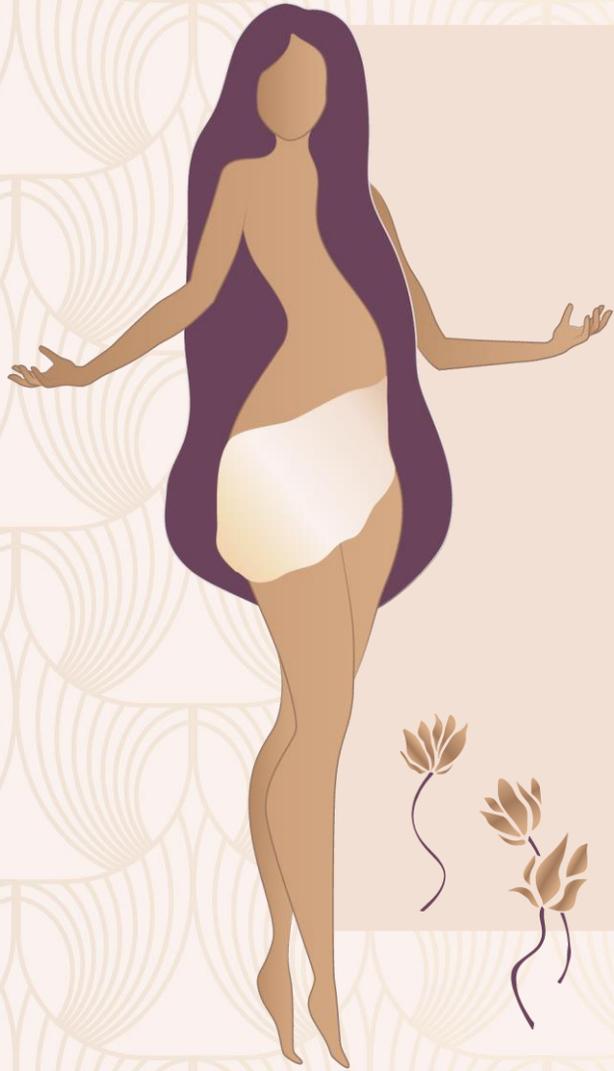




Partie 4



- Cancers du sein «génétiques», reliés aux gènes BRCA.
- Implications pour le traitement systémique en 2024



Question 1 :

Stade pour stade, est-ce que le pronostic d'un cancer du sein associé aux gènes BRCA est mieux ou pire ?

- A : mieux
- B : pire
- C : comparable



Sympathique dame référée par son MD de famille pour masse au sein :

- Patiente de 56 ans mentionne la présence d'une masse au sein gauche qui lui semble augmenter assez rapidement de volume
- Elle est autrement asymptomatique
- Elle n'a pas d'ATCD sauf de HTA bien contrôlée
- L'histoire familiale est inconnue





suite...

- Examen physique: tumeur palpable au QSE du sein gauche de 4 cm, présence d'au moins un ganglion axillaire gauche de 1.5 cm mobile, le reste de l'examen physique est dans les limites de la normale(cT2N1M0)
- La FSC et les examens biochimiques de base sont normaux
- Bilan d'extension fait ? Oui, TDM TAP et scintigraphie osseuse négative
- Biopsie au trocart (masse du sein, ganglion palpable), Carcinome canalaire infiltrant GIII LV1, triple négatif





suite...

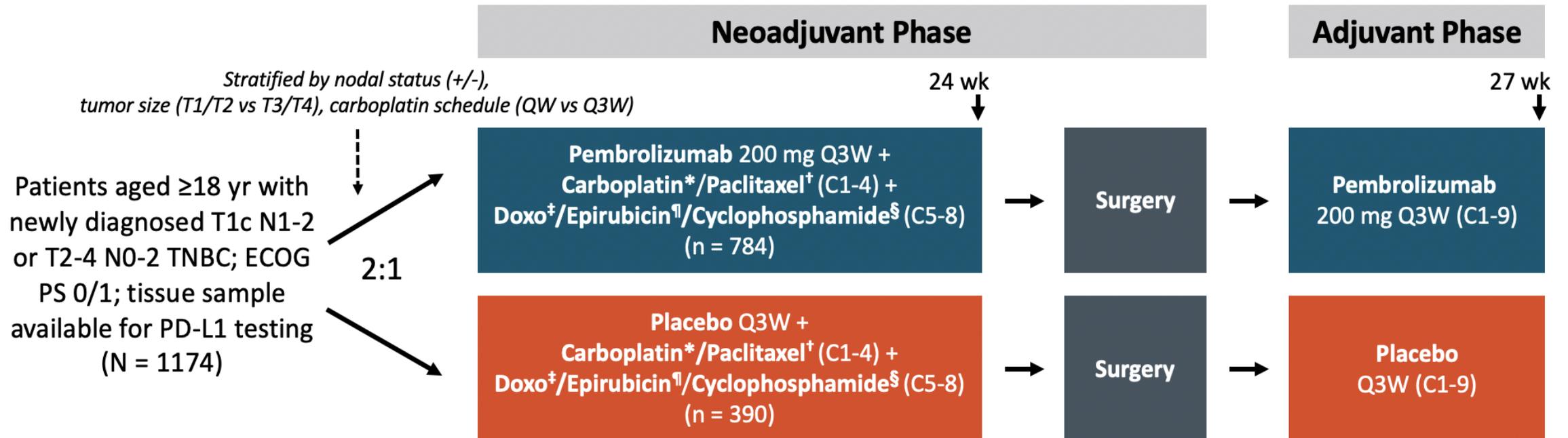
Traitement systémique...

- OUI chimiothérapie
- OUI néoadjuvant
- Oui dose dense
- OUI ajout de Platine
- OUI KEYNOTES 522 (patiente n'a pas de contraindication à l'immunothérapie) ce qu'elle reçoit et tolère relativement bien



KEYNOTE-522: Study Design

- Randomized, placebo-controlled phase III trial
 - Median f/u: 39.1 mo (range: 30.0-48.0); data cutoff: March 23, 2021



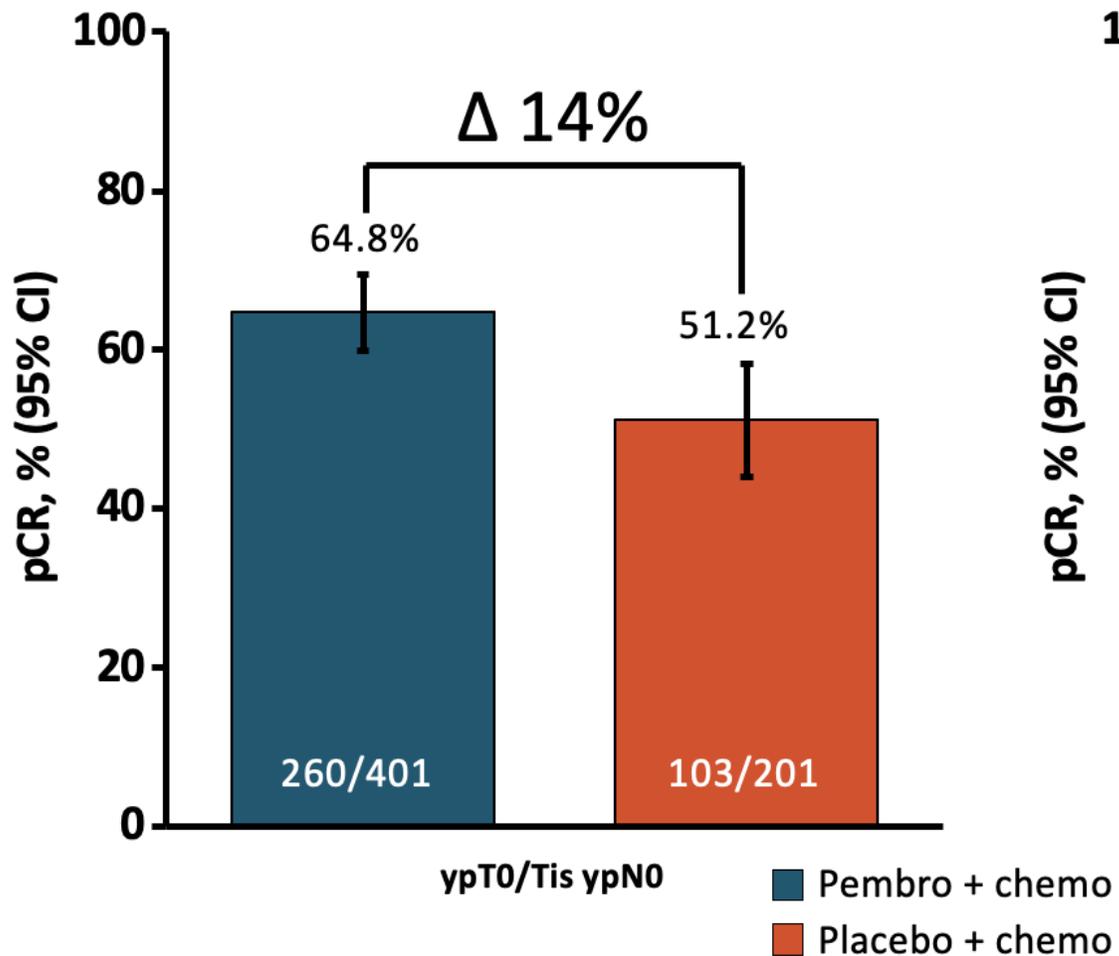
- Primary endpoints: pCR (ypT0/Tis ypN0) by local review, EFS by local review
- Secondary endpoints: pCR (ypT0 ypN0 and ypT0/Tis), OS, EFS (PD-L1+), safety, QoL
- Exploratory endpoints: RCB, pCR by subgroups, EFS by pCR**

*AUC 5 Q3W or AUC 1.5 Q1W.
 †80 mg/m² Q1W.
 ‡60 mg/m² Q3W.
 ¶90 mg/m² Q3W.
 §600 mg/m² Q3W.

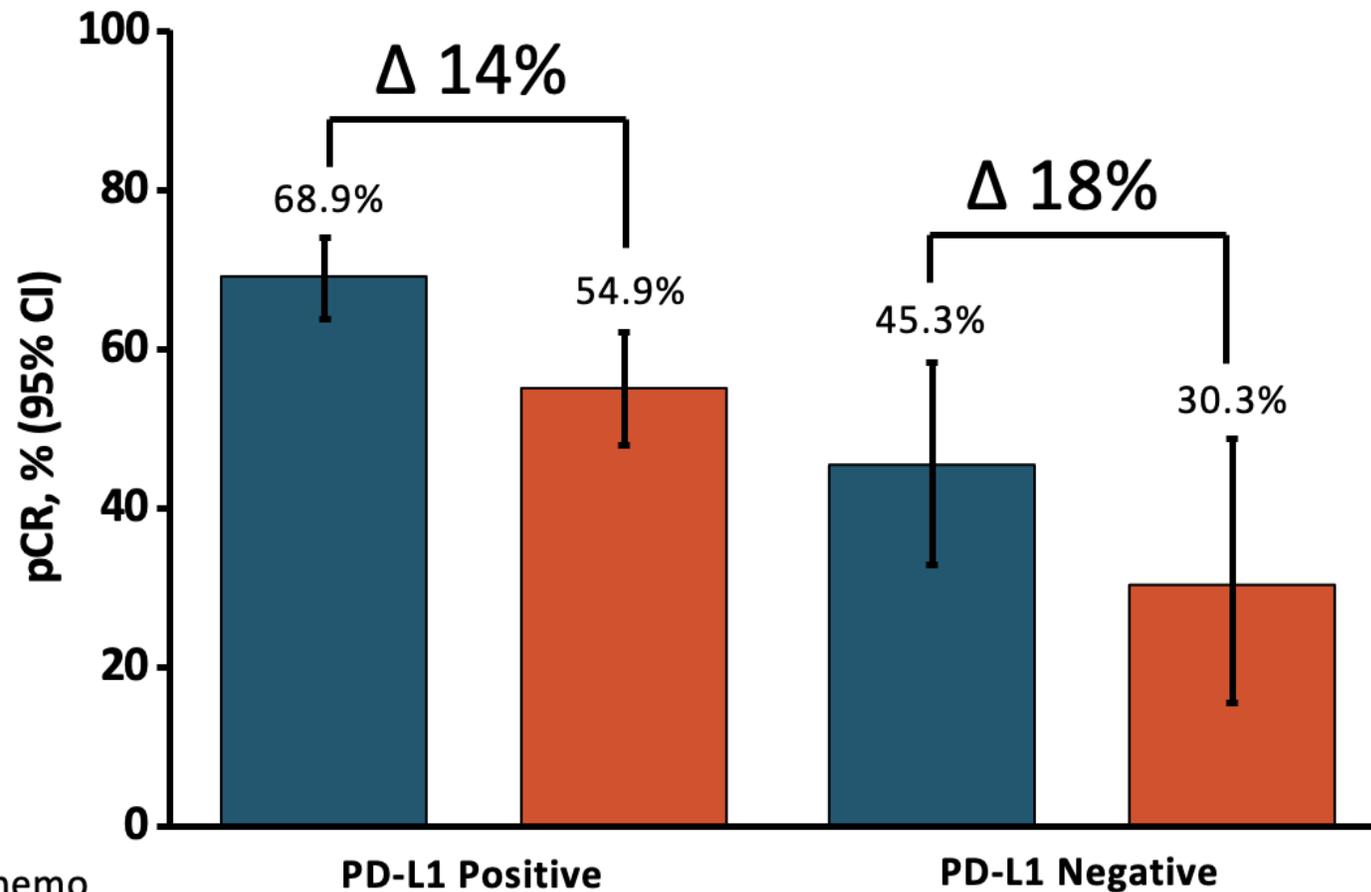


KEYNOTE-522: pCR at IA1

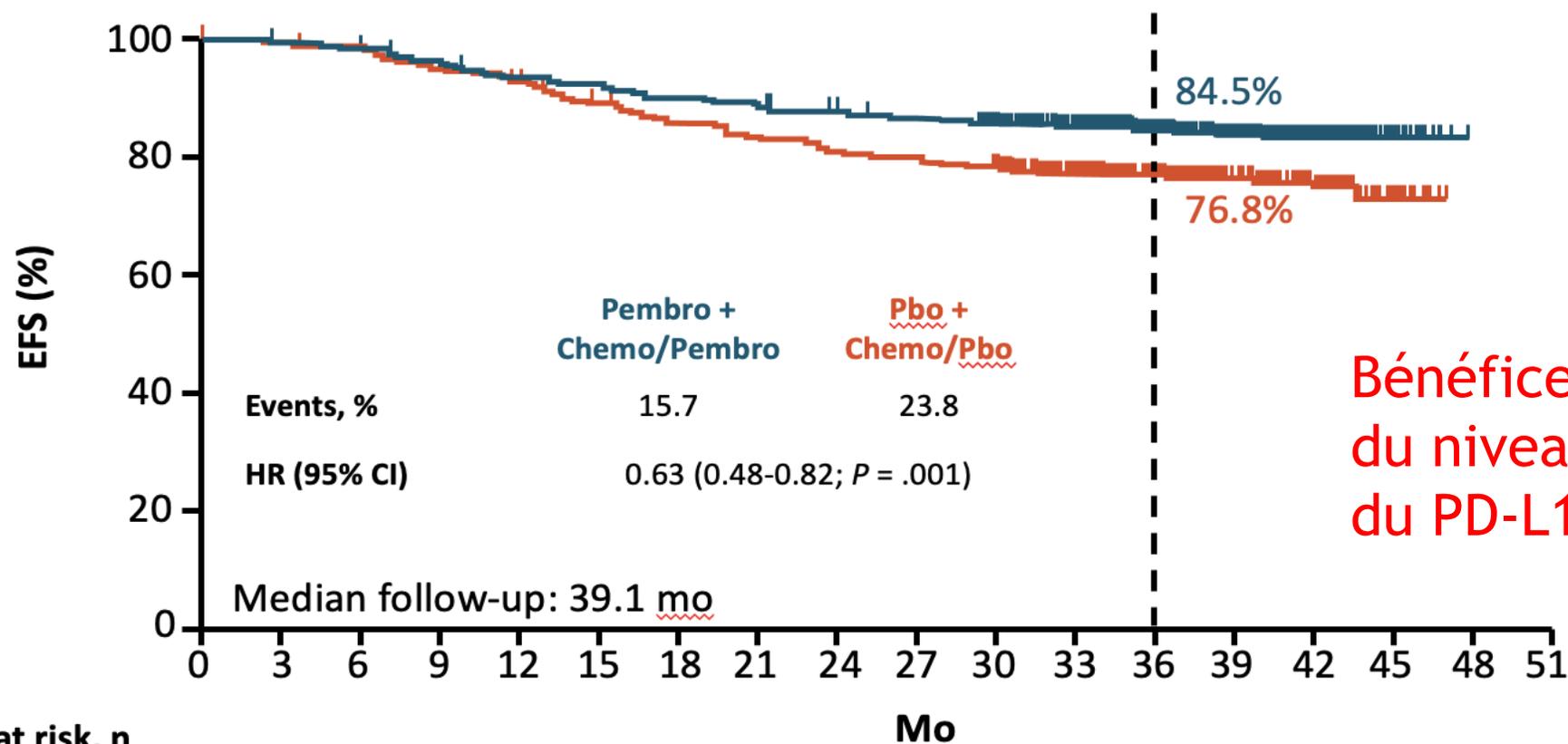
Primary Endpoint: ypT0/Tis ypN0



By PD-L1 Status: ypT0/Tis ypN0



KEYNOTE-522: EFS at Interim Analysis 4



Bénéfices indépendants du niveau d'expression du PD-L1

Patients at risk, n

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Pembro + chemo	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
Pbo + chemo	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

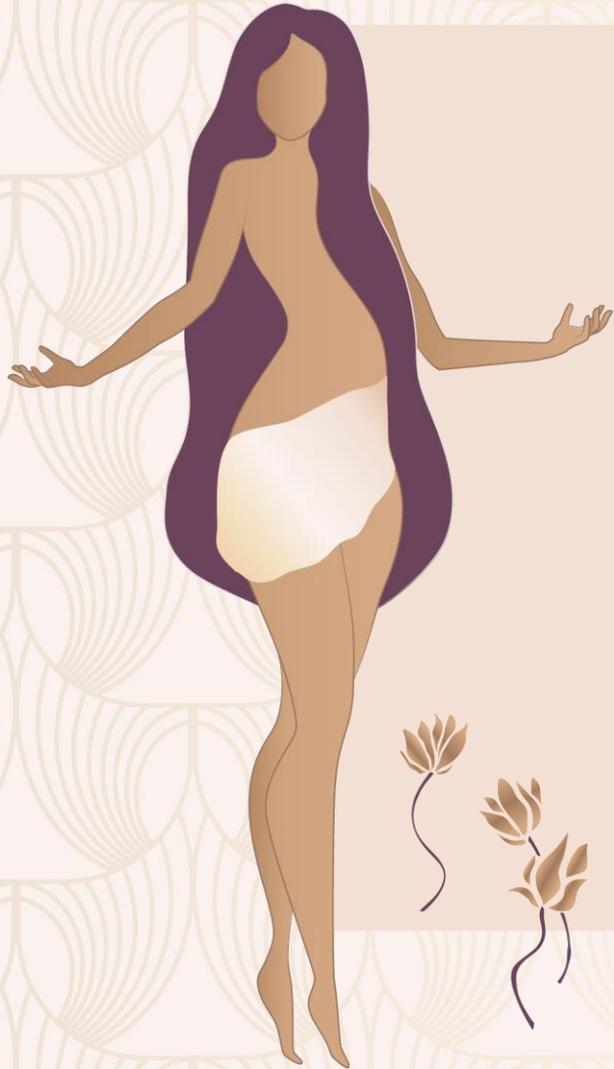
- 6.3% increase in DRFS: 87% to 80.7%; HR: 0.61; 95% CI: 0.46-0.82.



Étude KEYNOTE 522 - à retenir...

Population Cible	Patiente avec Cancer du sein précoce TN à haut risque, \geq T2 et /ou N+, indépendant du niveau de PD-L1 CPS
Intervention...	Ajout du Pembrolizumab à la chimio néoadjuvante et 6 mois post chirurgie
Bénéfices	↑ taux de rémission pathologique complète 64.8 % vs 51.2 %, ↑ survie sans événement à 3 ans 84,8 % vs 76.8 % HR 0.63, ↑ Survie sans rechute à distance, «trend» pour ↑ survie globale (OS + 05/ 2024)
Potentiels E2	Souvent bien toléré, ~10 % E2 immuns plus sévère G3-4 *, dysthyroïdie le plus fréquent





Question 1 :

Stade pour stade, est-ce que le pronostic d'un cancer du sein associé aux gènes BRCA est mieux ou pire ?

- A : mieux
- B : pire
- C : comparable



Sympathique dame référée par son MD de famille pour masse au sein :

- Patiente de 56 ans mentionne la présence d'une masse au sein gauche qui lui semble augmenter assez rapidement de volume
- Elle est autrement asymptomatique
- Elle n'a pas d'ATCD sauf de HTA bien contrôlée
- L'histoire familiale est inconnue





suite...

- Examen physique: tumeur palpable au QSE du sein gauche de 4 cm, présence d'au moins un ganglion axillaire gauche de 1.5 cm mobile, le reste de l'examen physique est dans les limites de la normale(cT2N1M0)
- La FSC et les examens biochimiques de base sont normaux
- Bilan d'extension fait ? Oui, TDM TAP et scintigraphie osseuse négative
- Biopsie au trocart (masse du sein, ganglion palpable), Carcinome canalaire infiltrant GIII LV1, triple négatif





suite...

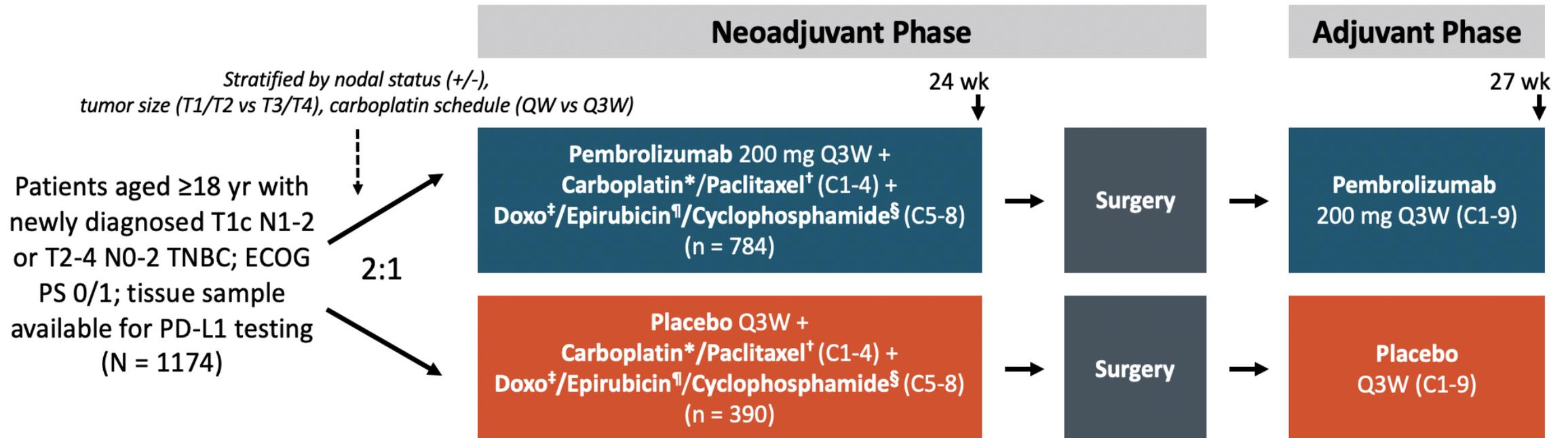
Traitement systémique...

- OUI chimiothérapie
- OUI néoadjuvant
- Oui dose dense
- OUI ajout de Platine
- OUI KEYNOTES 522 (patiente n'a pas de contraindication à l'immunothérapie) ce qu'elle reçoit et tolère relativement bien



KEYNOTE-522: Study Design

- Randomized, placebo-controlled phase III trial
 - Median f/u: 39.1 mo (range: 30.0-48.0); data cutoff: March 23, 2021

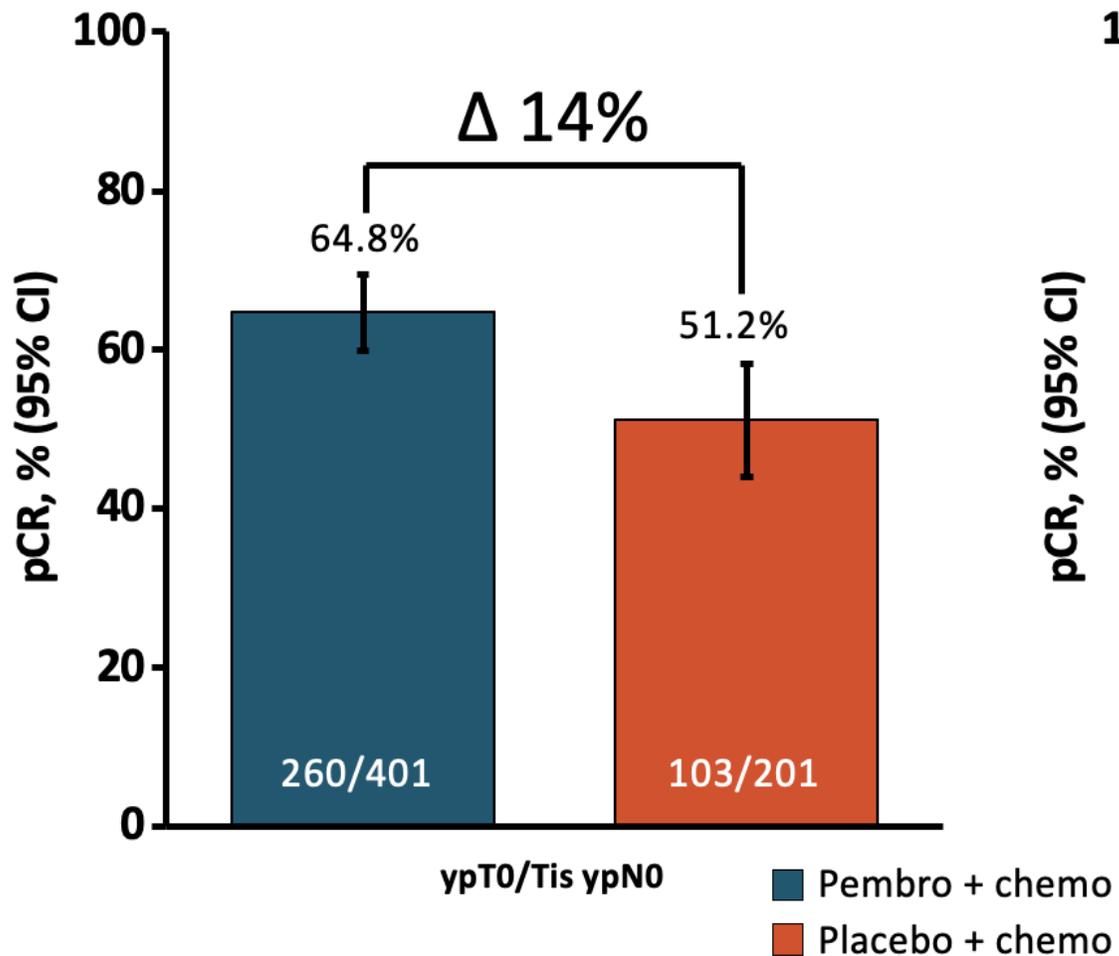


- Primary endpoints: pCR (ypT0/Tis ypN0) by local review, EFS by local review
- Secondary endpoints: pCR (ypT0 ypN0 and ypT0/Tis), OS, EFS (PD-L1+), safety, QoL
- Exploratory endpoints: RCB, pCR by subgroups, EFS by pCR**

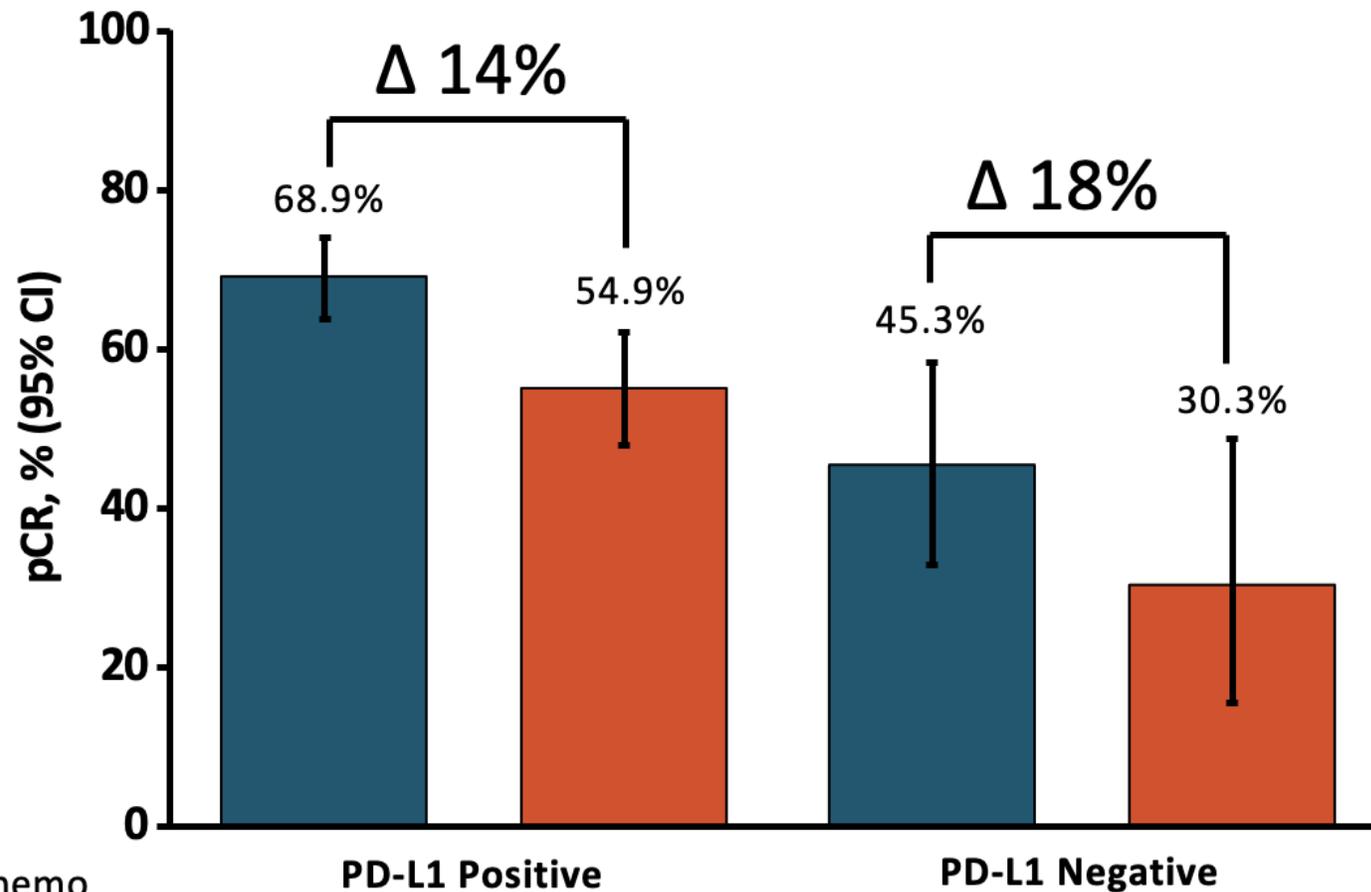
*AUC 5 Q3W or AUC 1.5 Q1W.
 †80 mg/m² Q1W.
 ‡60 mg/m² Q3W.
 ¶90 mg/m² Q3W.
 §600 mg/m² Q3W.

KEYNOTE-522: pCR at IA1

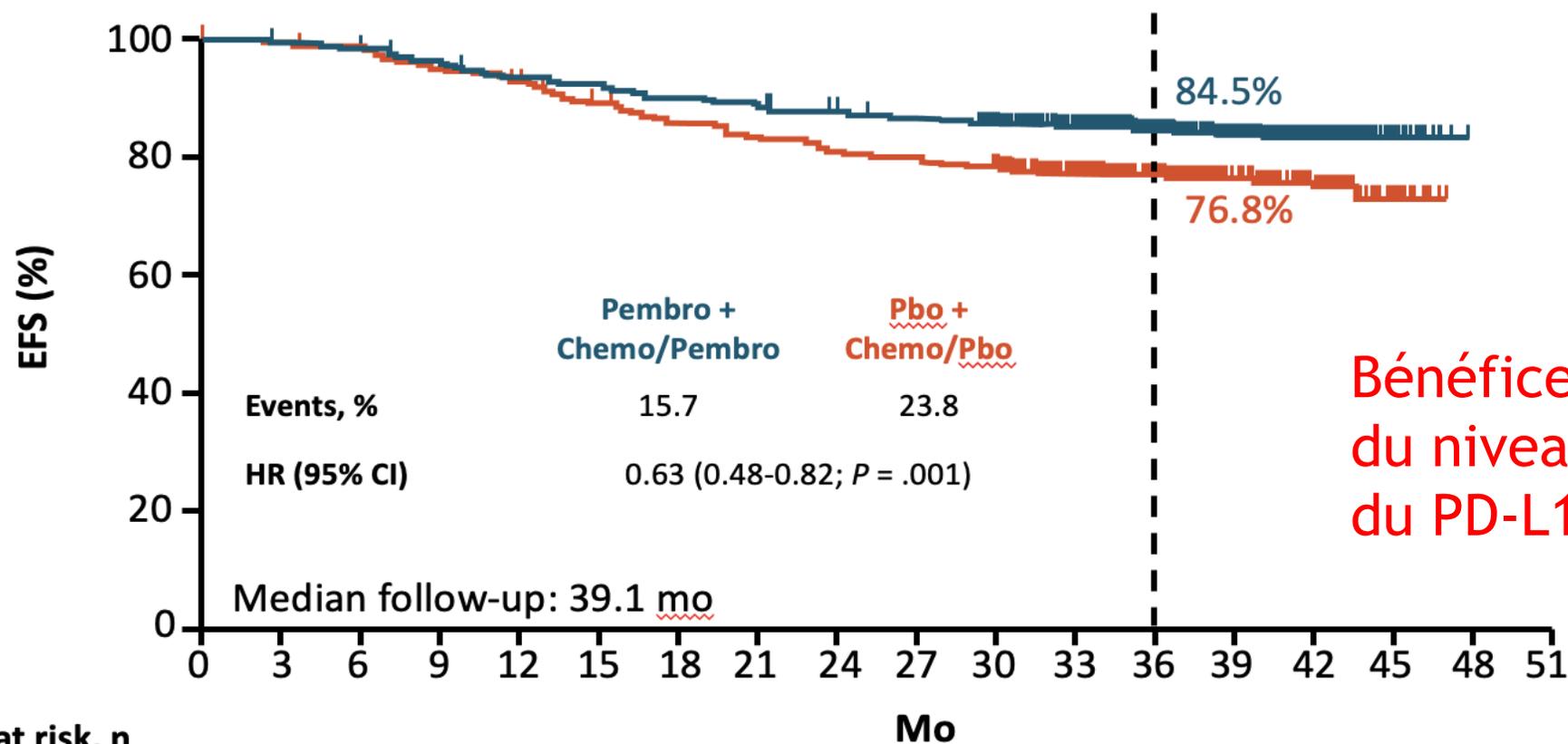
Primary Endpoint: ypT0/Tis ypN0



By PD-L1 Status: ypT0/Tis ypN0



KEYNOTE-522: EFS at Interim Analysis 4



Bénéfices indépendants du niveau d'expression du PD-L1

Patients at risk, n

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Pembro + chemo	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
Pbo + chemo	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

- 6.3% increase in DRFS: 87% to 80.7%; HR: 0.61; 95% CI: 0.46-0.82.

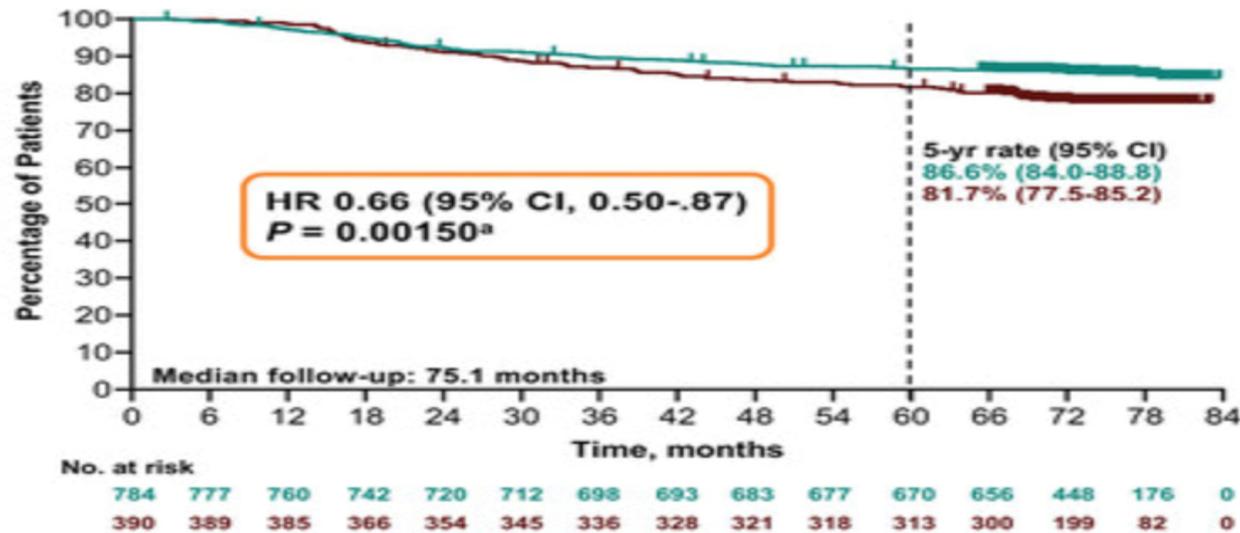


Étude KEYNOTE 522 - à retenir...

Population Cible	Patiente avec Cancer du sein précoce TN à haut risque, \geq T2 et /ou N+, indépendant du niveau de PD-L1 CPS
Intervention..	Ajout du Pembrolizumab à la chimio néoadjuvante et 6 mois post chirurgie
Bénéfices	↑ taux de rémission pathologique complète 64.8 % vs 51.2 %, ↑ survie sans événement à 3 ans 84,5 % vs 76.8 % HR 0.63, ↑ Survie sans rechute à distance, «trend» pour ↑ survie globale (OS + 05/ 2024)
Potentiels E2	Souvent bien toléré, ~10 % E2 immuns plus sévère G3-4 *, dysthyroïdie le plus fréquent



Key Secondary Endpoint: Overall Survival



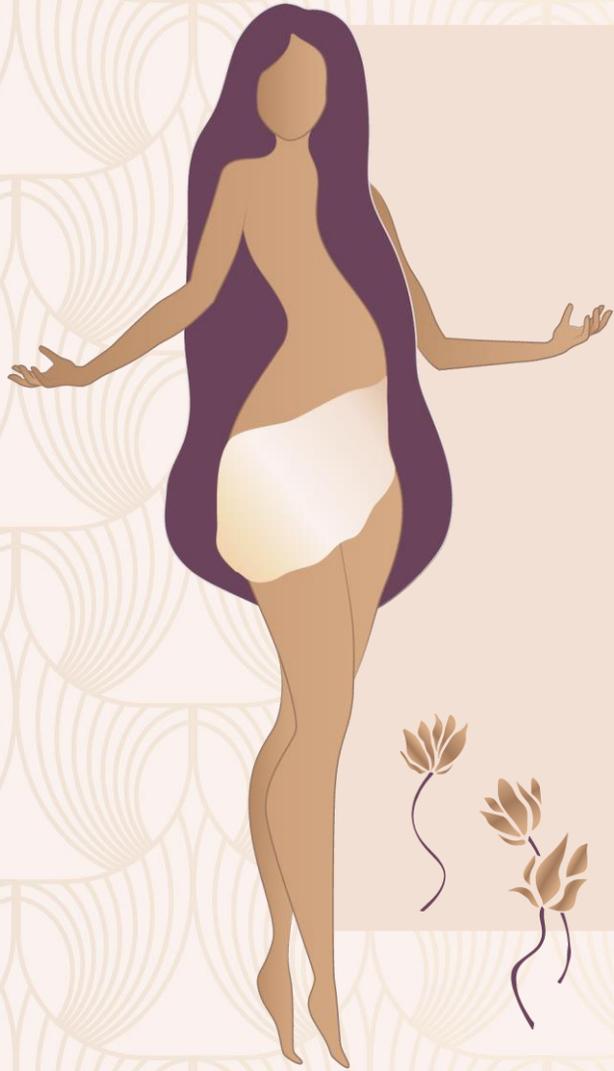
	Pts w/ Event
Pembro + Chemo/Pembro	14.7%
Placebo + Chemo/Placebo	21.8%

67.3% information fraction^a

^aWith 200 events (67.3% information fraction), the observed P-value crossed the prespecified nominal boundary of 0.00503 (1-sided) at this interim analysis. Overall, 86/115 (74.8%) deaths in the pembro group and 62/85 (72.8%) deaths in the placebo group were due to disease progression or recurrence. The unstratified piecewise HR was 0.87 before the 2-year follow-up and 0.51 afterwards. The weighted average HR with weights of number of events before and after 2-year follow-up was 0.66. Data cutoff date: March 22, 2024.

Figure. Overall survival was significantly improved for patients with early-stage TNBC who received pembrolizumab as part of their treatment regimen compared with placebo in the KEYNOTE-522 (ESMO Congress 2024, LBA4)





Question 2 :

Est-ce que l'ajout de Platine à la chimiothérapie néoadjuvante de base est plus bénéfique pour les cancers du sein TN associés au BRCA ou TN « Wild Type »

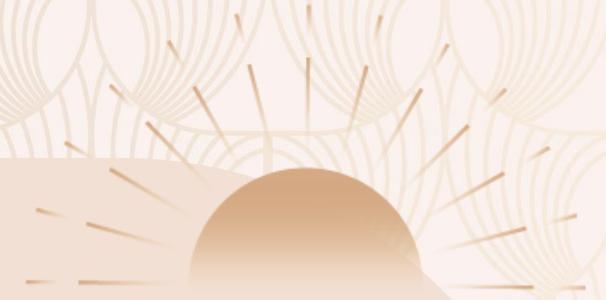
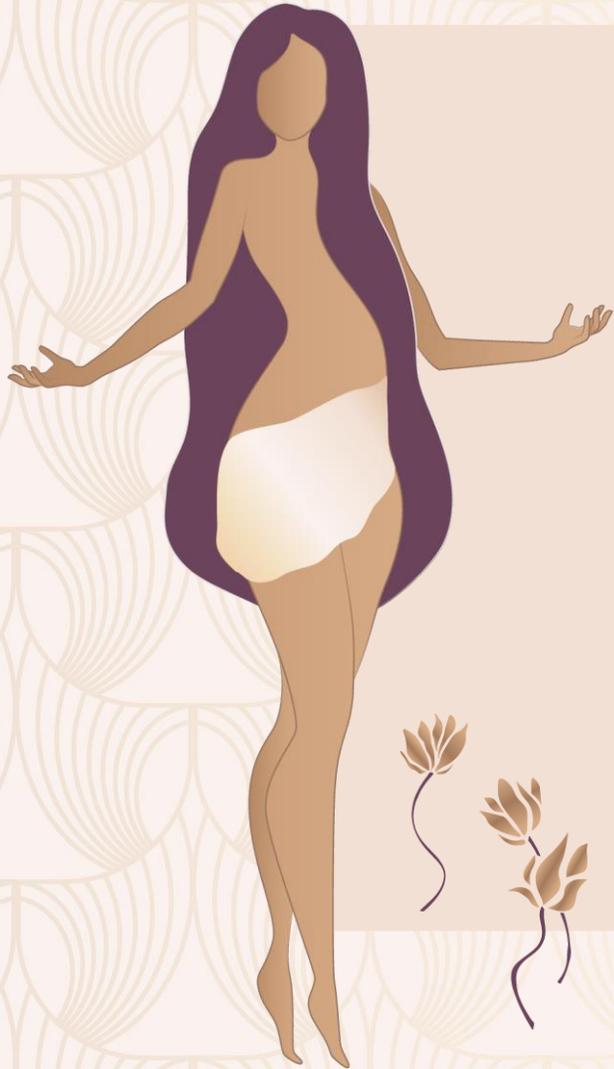
- A : BRCA muté
- B : BRCA «Wild Type»



suite... après chimio- immunothérapie néoadjuvante

- La patiente subit mastectomie partielle + ganglion sentinelle + TAD «target axillary dissection» gg clip.
 - ypT1c(1.9 cm) NO/5
- Vous recevez le résultat de l'évaluation en oncogénétique
 - **Mutation germinale pathogénique BRCA1 identifiée**





Question 3 :

Cancer du sein TN T2 N1 MO mutation BRCA1;
Keynotes 522 néoadjuvants; yPT1c N0; votre choix
de traitement adjuvant ?

- A : Capécitabine (étude CREATE X..)
- B : Olaparib (étude OlympiA)

Poursuite du Pembrolizumab ?



Traitement systémique du cancer du cancer du sein chez les porteuses(eurs) de gènes BRCA; Généralités...

- Les principes généraux demeurent les mêmes
- Évidemment modulés par les biomarqueurs (RH, HER2, PD-L1 lorsque TN - maladie métastatique)
- Impact plus grand des Platines
- Rôle important des inhibiteurs du PARP en adjuvant et en maladie métastatique





Inhibiteurs du PARP...

- **PARP** : Poly ADP- Ribose - Polymérase
- = enzymes naturels de réparation des bris sporadiques du DNA
- **BRCA** = gènes suppresseurs de tumeur, réparateurs naturels des bris du DNA
- Cellules tumorales de cancer du sein BRCA mutées germinale + inhibiteur du PARP ⇒ concept de Létalité synthétique





Létalité synthétique...

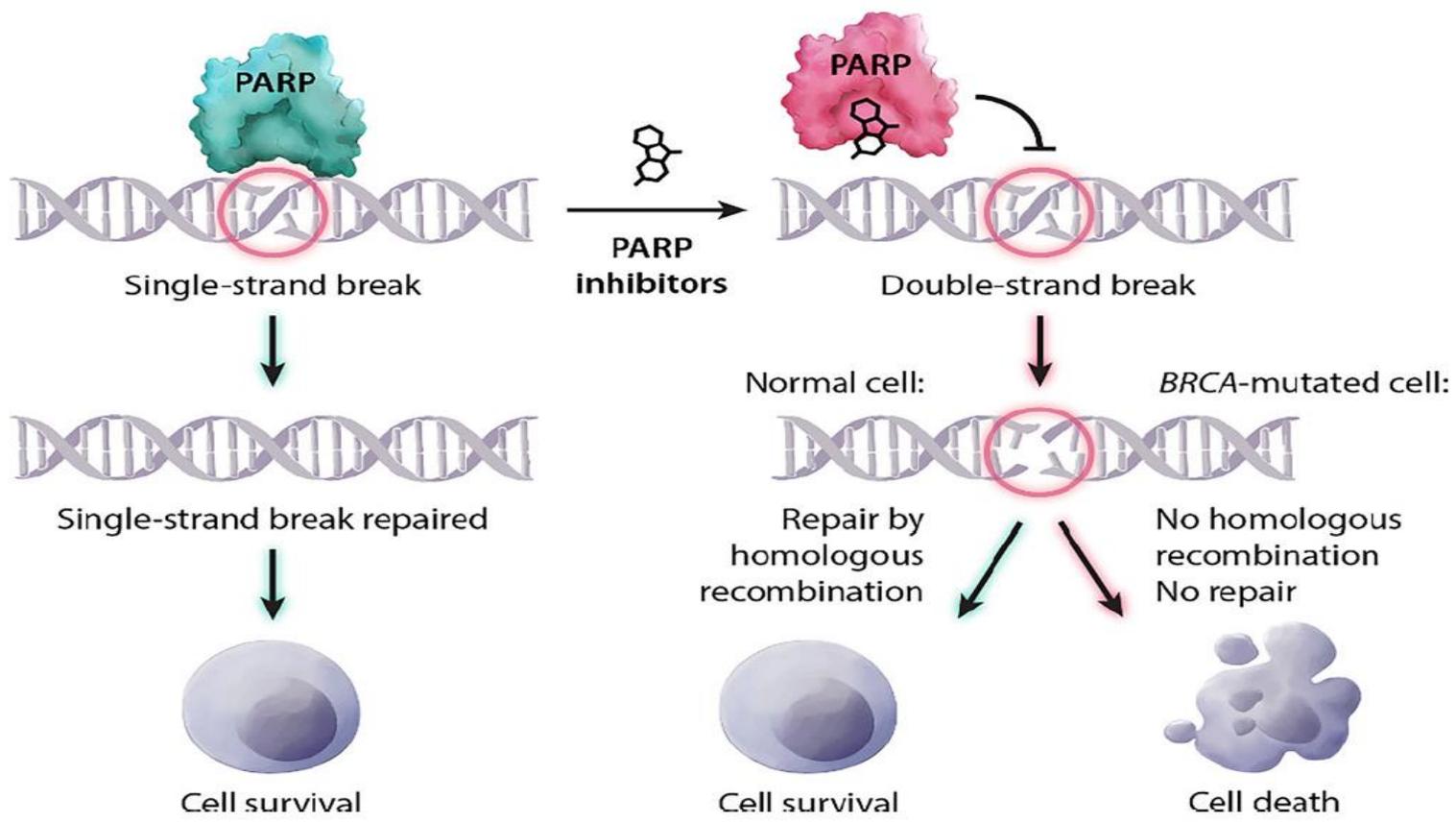
- Deux événements indépendants n'affectent pas la viabilité cellulaire isolément (et même peut conférer un avantage prolifératif- carcinogénèse), mais provoquent la mort cellulaire quand ils surviennent simultanément (iPARP + cellules tumorales de cancer du sein avec mutation germinale BRCA)





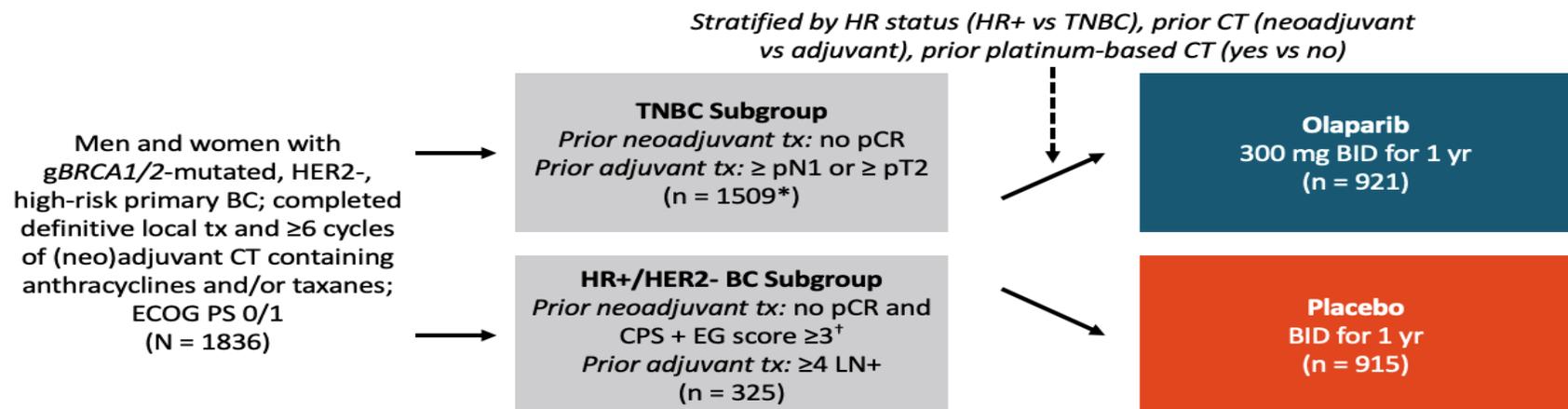
Létalité synthétique...

Fig. 5 PARP inhibitor mediated cell death. *PARP* poly-adenosine diphosphate ribose polymerase (adapted from Sonnenblick et al. (2014) An update on PARP inhibitors—moving to the adjuvant setting. *Nat Rev Clin Oncol* [87]) *



OlympiA: Adjuvant Olaparib vs Placebo for *BRCA1/2m* High-Risk, HER2- EBC

- International, randomized, double-blind phase III trial



- Primary endpoint:** iDFS
- Secondary endpoints:** distant DFS, OS, safety

*Excluded n = 2 (both in olaparib arm) due to unconfirmed HER2- status.

†Staging system for BC-specific survival after neoadjuvant tx incorporating pretreatment clinical stage, ER status, nuclear grade, pathologic stage (range: 0-6).





OlympiA: Baseline Patient Characteristics

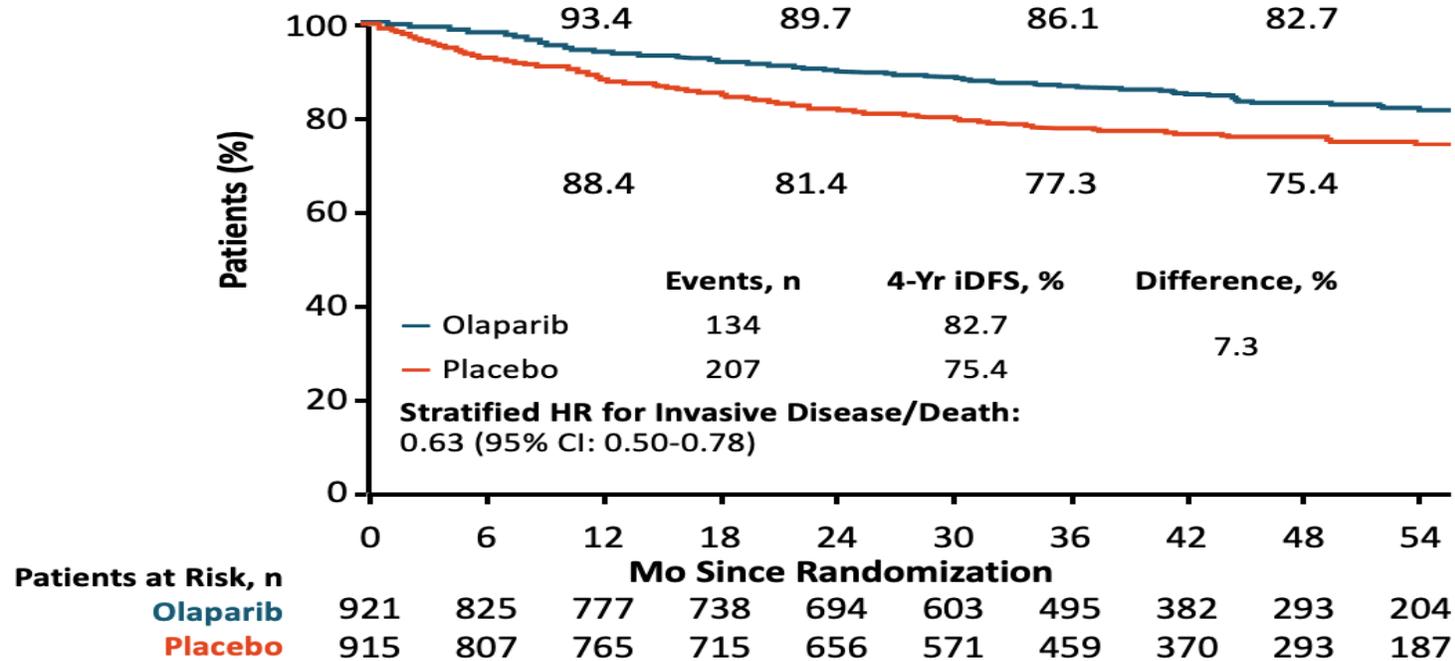
Characteristic	Olaparib (n = 921)	Placebo (n = 915)
<i>gBRCA</i> mutation(s).* n (%)		
▪ <i>BRCA1</i>	656 (71.2)	669 (73.1)
▪ <i>BRCA2</i>	260 (28.2)	238 (26.0)
▪ <i>BRCA1</i> and <i>BRCA2</i>	2 (0.2)	5 (0.5)
Menopausal status (women only [†]), n (%)	n = 919	n = 911
▪ Premenopausal	572 (62.2)	553 (60.7)
▪ Postmenopausal	347 (37.8)	358 (39.3)
HR+/HER2-, n (%)	168 (18.2)	157 (17.2)
TNBC, n (%)	751 (81.5)	758 (82.8)
Concurrent ET (HR+ only), n/N (%)	146/168 (86.9)	146/157 (93.0)

*Data missing for n = 1 in olaparib arm. [†]Trial enrolled 6 men.





OlympiA: iDFS in ITT (IA2; Updated in 2022)

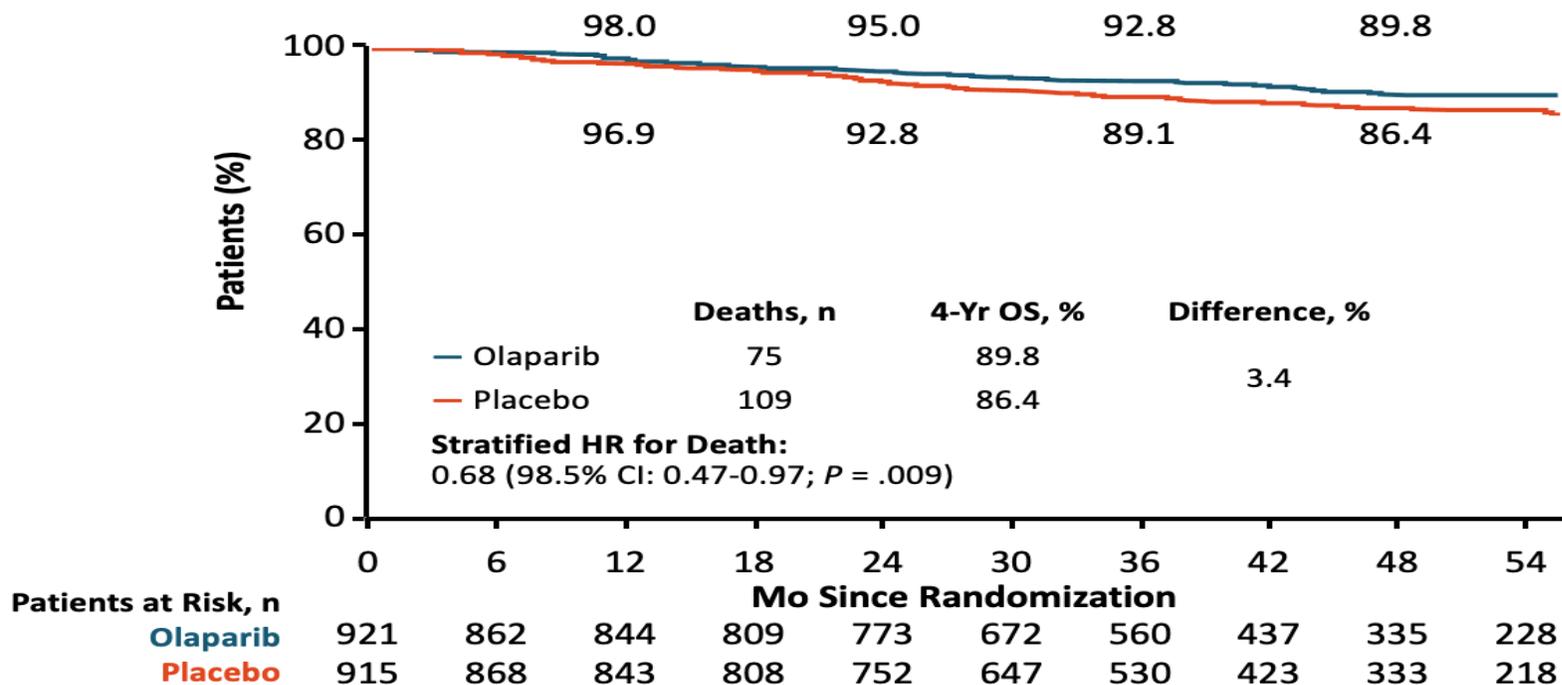


Geyer. Ann Oncol. 2022;33:1250.

Slide credit: clinicaloptions.com



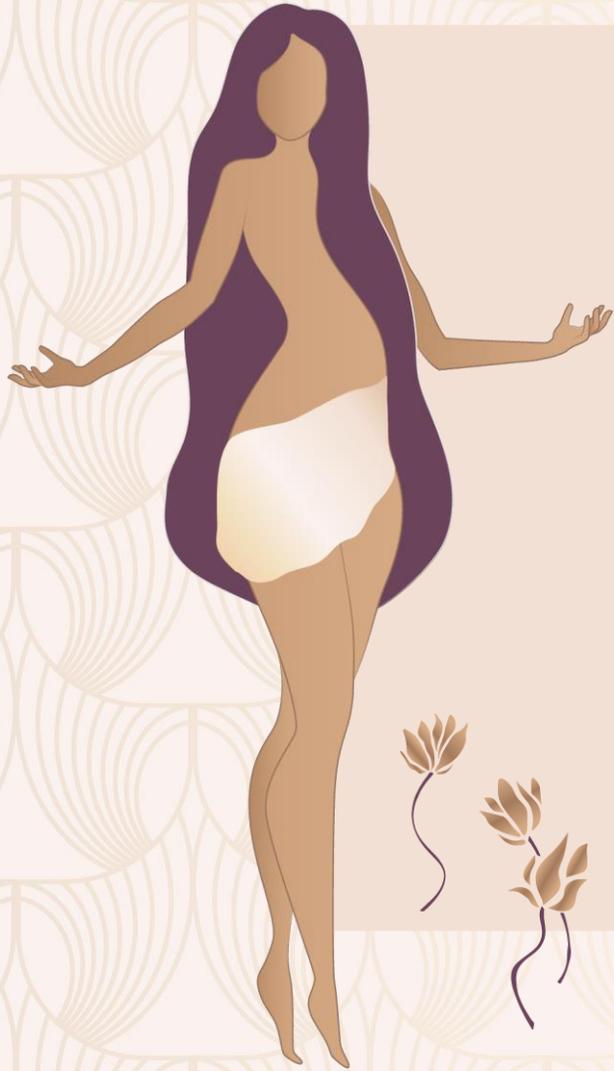
OlympiA: OS in ITT (IA2; Updated in 2022)



Geyer. Ann Oncol. 2022;33:1250.

Slide credit: clinicaloptions.com





Question 4 : Quels sont les E2 les plus fréquents de l'Olaparib

- A : alopecie, diarrhee
- B : fatigue, nausees
- C : anemie, myelodysplasie
- D : pneumonite, neoplasie secondaire



OlympiA: Safety

AEs in ≥10%, n (%)	Olaparib (n = 911)		Placebo (n = 904)	
	Any Gr	Gr ≥3	Any Gr	Gr ≥3
Nausea	520 (57.1)	7 (0.8)	213 (23.6)	0 (0.0)
Fatigue	367 (40.3)	16 (1.8)	248 (27.4)	6 (0.7)
Anemia	215 (23.6)	79 (8.7)	35 (3.9)	3 (0.3)
Vomiting	206 (22.6)	6 (0.7)	74 (8.2)	0 (0.0)
Headache	180 (19.8)	2 (0.2)	152 (16.8)	1 (0.1)
Diarrhea	160 (17.6)	3 (0.3)	124 (13.7)	3 (0.3)
Neutrophil count decreased	147 (16.1)	45 (4.9)	59 (6.5)	7 (0.8)
WBC count decreased	144 (15.8)	27 (3.0)	52 (5.8)	3 (0.3)
Decreased appetite	119 (13.1)	2 (0.2)	53 (5.9)	0 (0.0)
Dysgeusia	107 (11.7)	0 (0.0)	38 (4.2)	0 (0.0)
Dizziness	104 (11.4)	1 (0.1)	66 (7.3)	1 (0.1)
Arthralgia	89 (9.8)	2 (0.2)	115 (12.7)	2 (0.2)

- AEs of special interest, **olaparib** vs **placebo**:
 - MDS/AML:
0.2% vs 0.3%
 - Pneumonitis:
1.0% vs 1.3%
 - New primary malignancy:
2.3% vs 4.0%
- AE leading to permanent d/c:
10.8% vs 4.6%

Geyer. Ann Oncol. 2022;33:1250.

Slide credit: clinicaloptions.com





Practical Management Strategies: Olaparib AEs

AE	Management
Anemia*	Hb <8 g/dL and/or requiring transfusion for symptomatic relief: <ul style="list-style-type: none">▪ Monitor closely▪ Recurrent: Dose reduce to avoid multiple transfusions
Neutropenia	ANC <500 lasting ≥5-7 days or associated with fever: <ul style="list-style-type: none">▪ Hold until recovery of infection and granulocytes▪ Resume at a reduced dose
Thrombocytopenia	Persistent or significant bleeding despite dose reduction: <ul style="list-style-type: none">▪ Discontinue olaparib
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none">▪ Moderate emetogenicity; 5-HT3 receptor antagonists (eg, ondansetron) recommended as prophylaxis▪ Persistent nausea requiring daily antiemetics and/or resulting in >5% weight loss: Consider dose reduction
Secondary MDS/AML (rare)	<ul style="list-style-type: none">▪ Incidence: 1.5%▪ If prolonged hematologic toxicity occurs (>grade 1 for >4 weeks), further evaluation is warranted[†]
Pneumonitis (rare)	<ul style="list-style-type: none">▪ Interrupt treatment and evaluate promptly for new or worsening respiratory symptoms (eg, cough, dyspnea, fever, wheezing), or radiographic abnormalities▪ Permanently discontinue olaparib if pneumonitis confirmed

*Most frequently AE reported with PARPi. [†]Including bone marrow and cytogenetic evaluation.

Tew. JCO. 2020;38:3468. Olaparib PI. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology: antiemesis. v.1.2023. nccn.org.

Slide credit: clinicaloptions.com





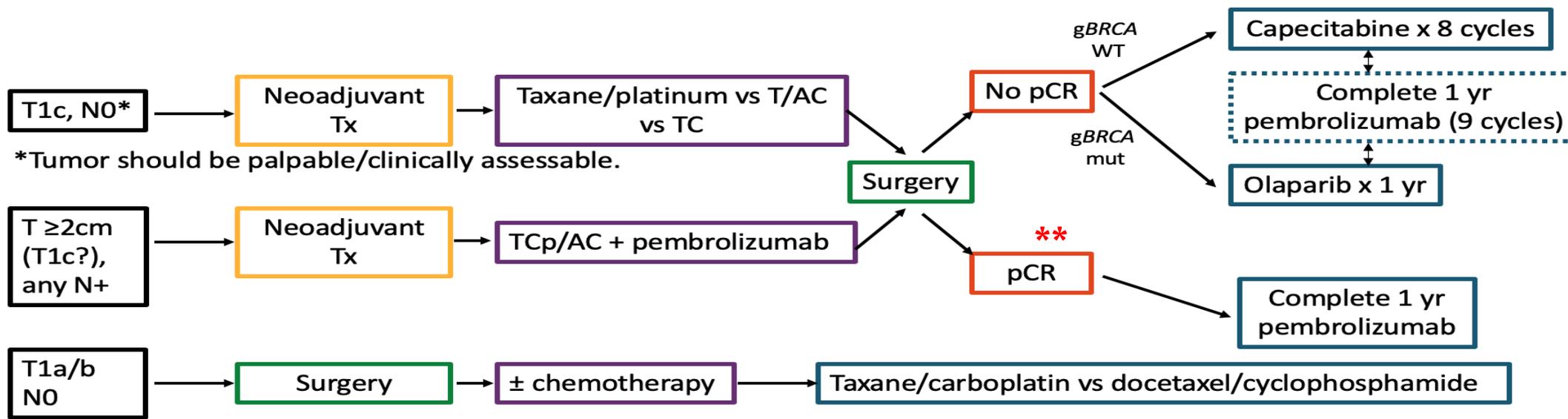
Étude OlympiA - à retenir

Population cible	Patientes porteuses de mutation germinale BRCA 1, 2 avec cancer du sein triple négatif à haut risque. (pas de Capécitabine adjuvant), aussi RH + selon critère de l'étude (CPS +EG) * voir annexe
Intervention	Olaparib 300 mg bid x 1 ans
Bénéfices	↑ de la survie sans récurrence de maladie invasive à 3 ans 85.9 % vs 77.1 % Δ 8.8 % HR=0.58, ↑ de la survie sans récurrence à distance 87.5 % vs 80.4 % Δ 7.1 % HR=0.57, ↑ de la survie globale 89,8 % vs 86.4 % Δ 3.4 % à 4 ans HR 0.68
E2(G3-4)	Anémie (8.7 % - 5.8 % transfusion), cytopénie, pas d'excès de myélodysplasie-LMA (court follow-up)





Considerations in the Treatment of Early-Stage TNBC



Slide credit: clinicaloptions.com





An Approach for “High-Risk” HR+/HER2- EBC

OlympiA¹

- After neoadjuvant CT
- HR+/HER2-
- No pCR and CPS + EG $\geq 3^3$

- After adjuvant CT

- HR+/HER2-
- ≥ 4 positive lymph nodes

monarchE²

- ≥ 4 positive nodes
- 1-3 positive nodes + 1 of the following
 - Tumor size ≥ 5 cm
 - Histologic grade 3
 - Ki-67 $\geq 20\%$

NATALEE^{3,4}

- Stage II with either
 - N0 + 1 of the following
 - Grade 2/3
 - Ki-67 $\geq 20\%$
 - 1-3 positive nodes
- Stage III

gBRCA Wild Type

- Tamoxifen or AI \pm ovarian suppression and abemaciclib

gBRCA Mutated

- Olaparib \pm tamoxifen or AI \pm ovarian suppression **
- **Consider** starting ET + abemaciclib after olaparib completed

1. Tutt. NEJM. 2021;384:2394. 2. Johnston. JCO. 2020;38:3987. 3. Slamon. ASCO 2019. Abstr TPS597. 4. NCT03701334.

Slide credit: clinicaloptions.com





Madame la voisine

- ♀ de 37 ans, qui se découvre une masse au sein droit et accuse une dorsalgie sévère et des nausées intermittentes
- L'examen clinique confirme la présence de cette masse de 4 cm au QSE du sein droit, aisselle cliniquement libre, mais le bilan d'extension révèle malheureusement la présence de métastases osseuses multiples et quelques métastases hépatiques mesurant un maximum 2cm
- La biopsie du sein révèle un CCI G3 triple négatif, on demande l'analyse du PD-L1 CPS qui est à 20 %, en cours de traitement l'évaluation en oncogénétique est positive pour une mutation germinale BRCA1





Madame la voisine... suite

- Traitement antalgique, pas de compromis neuro - OK, calcémie limite supérieure, acide Zoledronique, IPO, psycho-onco
- Traitement systémique de première ligne métastatique :
 - Taxol- Pembrolizumab (KEYNOTES 355)
- Bonne réponse / tolérance pour 18 mois, mais progression avec nette augmentation des métastases hépatiques, maintient un ECOG à 1/4 et bilan hépatique peu perturbé



KEYNOTE-355: Study Design

- Randomized, double-blind, multicenter phase III trial

Stratified by chemotherapy (taxane vs gem/carbo); PD-L1 tumor expression (CPS ≥ 1 vs < 1); previous Tx with same class of chemotherapy for EBC (Y vs N)

Adult patients with previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic TNBC; completed curative intent treatment ≥ 6 mo before first recurrence; ECOG PS 0/1 (N = 847)



*Investigator's choice of chemotherapy

- Nab-paclitaxel 100 mg/m² IV on D 1, 8, 15 of 28-day cycle
- Paclitaxel 90 mg/m² IV on D 1, 8, 15 of 28-day cycle
- Gem 1000 mg/m² + carbo AUC 2 on D 1, 8 of 21-day cycle

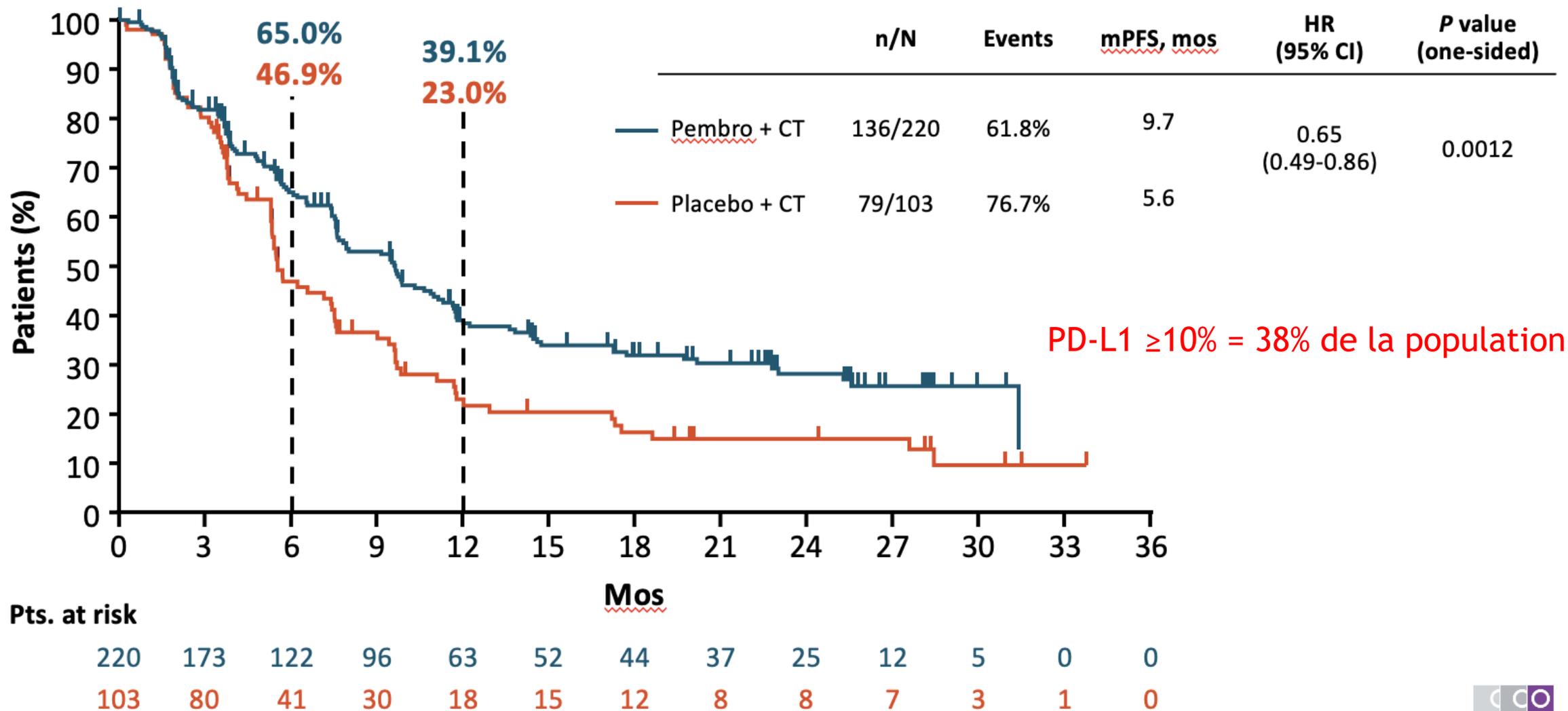
- Primary endpoints: PFS and OS (PD-L1 CPS ≥ 10 , PD-L1 CPS ≥ 1 , and ITT)

- PFS benefit reported in interim analysis; current analysis evaluated OS outcomes

- Secondary endpoints: ORR, DoR, DCR, safety in full treated population

- Median follow-up: 44.0 mo (pembro + CT), 44.4 mo (CT)

KEYNOTE-355: PFS in PD-L1 CPS ≥ 10 Population



Cortes. ASCO 2020. [Abstr 1000](#). Reproduced with permission.



KEYNOTE-355 Final Analysis: OS (Coprimary Endpoint)

OS	Pembrolizumab + CT	Placebo + CT	HR (95% CI)
PD-L1 CPS ≥ 10	(n = 220)	(n = 103)	
▪ Median OS, mo	23.0	16.1	0.73 (0.55-0.95)
▪ 18-mo OS, %	58.3	44.7	1-sided <i>P</i> = .0093
▪ 24-mo OS, %	48.2	34.0	
PD-L1 CPS ≥ 1	(n = 425)	(n = 211)	
▪ Median OS, mo	17.6	16.0	0.86 (0.72-1.04)
▪ 18-mo OS, %	48.4	41.4	1-sided <i>P</i> = .0563
▪ 24-mo OS, %	37.7	29.5	
ITT population	(n = 566)	(n = 281)	
▪ Median OS, mo	17.2	15.5	0.89 (0.76-1.05)
▪ 18-mo OS, %	47.8	41.8	
▪ 24-mo OS, %	35.5	30.4	

Rugo. ESMO 2021. Abstr LBA16.

Slide credit:  clinicaloptions.com





- Bonne réponse / tolérance pour 18 mois, mais progression avec nette augmentation des métastases hépatiques, maintient un ECOG à 1/4 et bilan hépatique peu perturbé.





Madame la voisine...suite

- On propose un traitement avec Olaparib (300 mg bid) ce qui est bien toléré(fatigue modérée) et amène une bonne réponse partielle pour un autre 18 mois ce qui lui permet d'être bien présente auprès de sa famille et de ses enfants
- Indication accès (Olaparib)/cancer du sein métastatique HER -
 - Avoir reçu minimalement une chimiothérapie en (néo) adjuvant ou métastatique
 - Avoir reçu de plus une ligne d'hormonothérapie si RH positif
- Études à l'appui
 - OlympiAD
 - Embraca (Talazoparib)

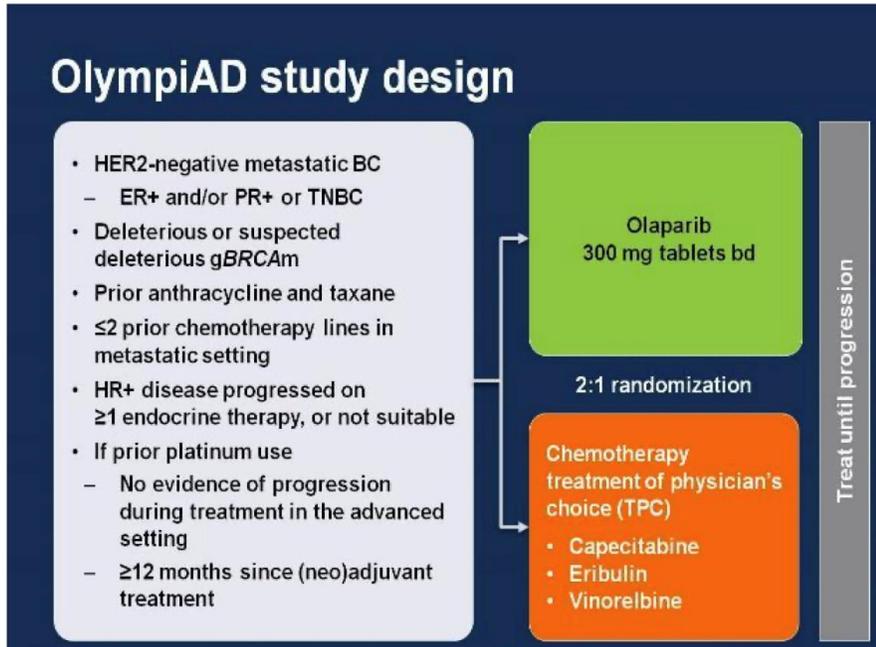
iPARP vs Chimiothérapie



1ST LINE – BRCA+VE

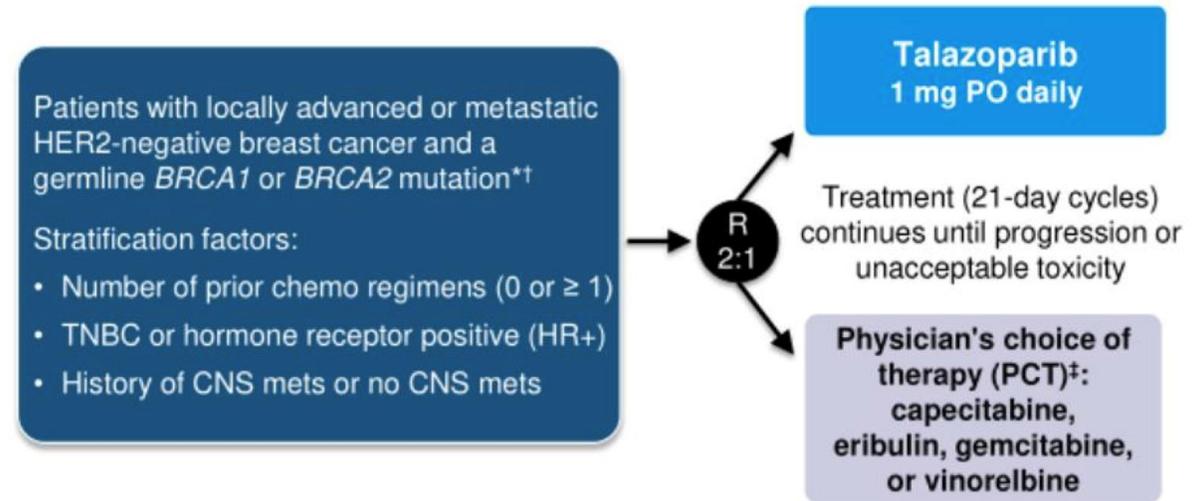
Study Design

OLYMPIA



Robson M, NEJM 2017; (377) 523-533; Litton JK, et al., NEJM 2018,;379, 753-63 (B)

EMBRACA



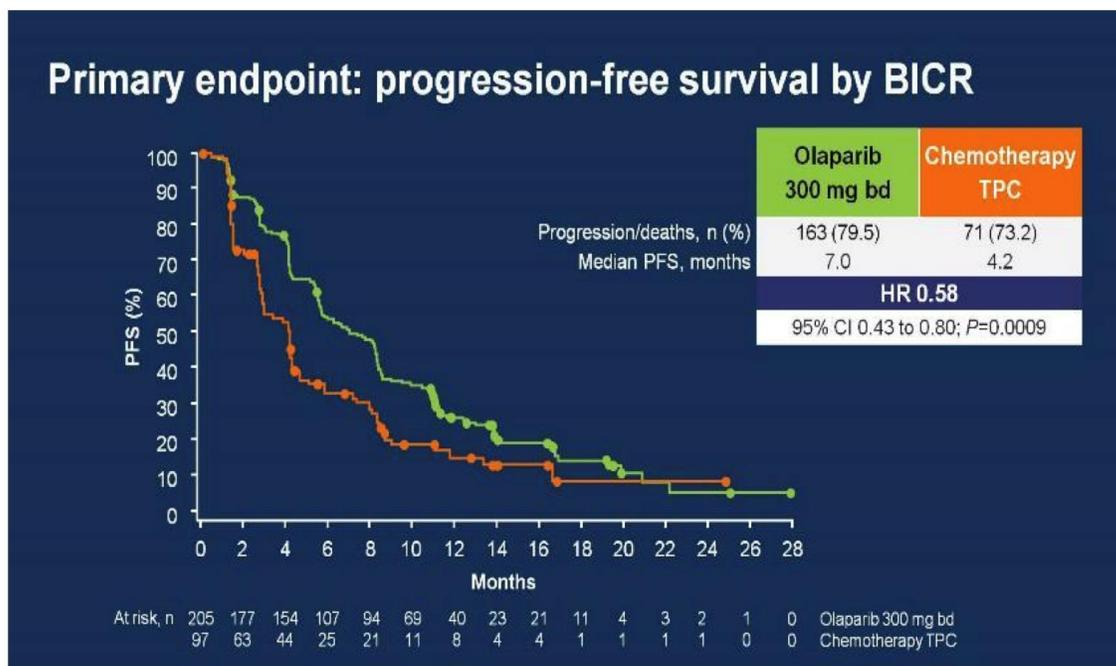
Phase 3, international, open-label study randomized 431 patients in 16 countries and 145 sites



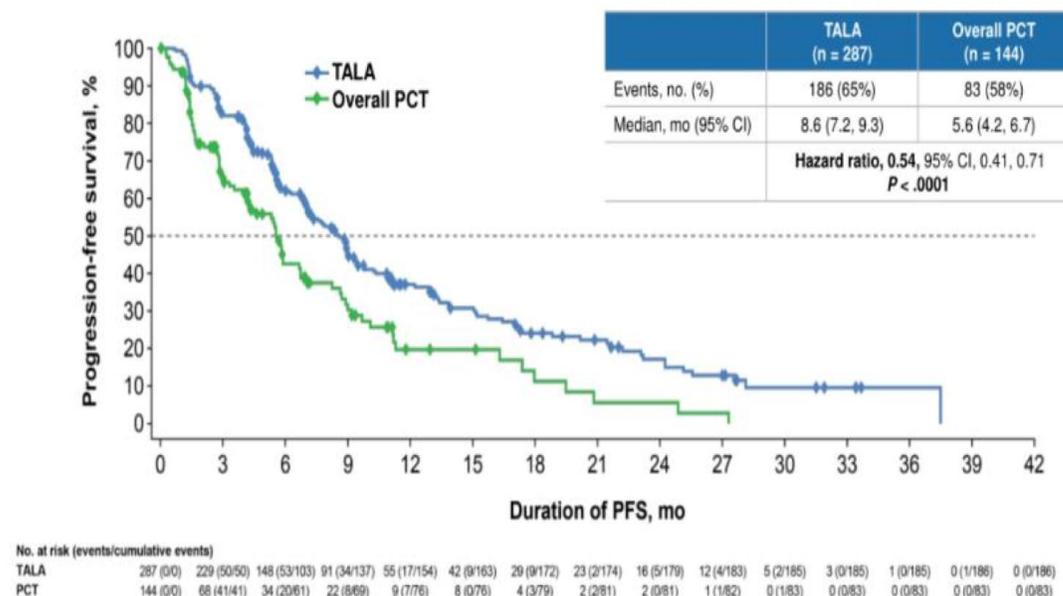


Results – 1st Endpoint Progression Free Survival

OLYMPIA



EMBRACA



1-Year PFS 37 vs 20% Median follow-up time: 11.2 months

Bémol; Non comparé aux Platines...

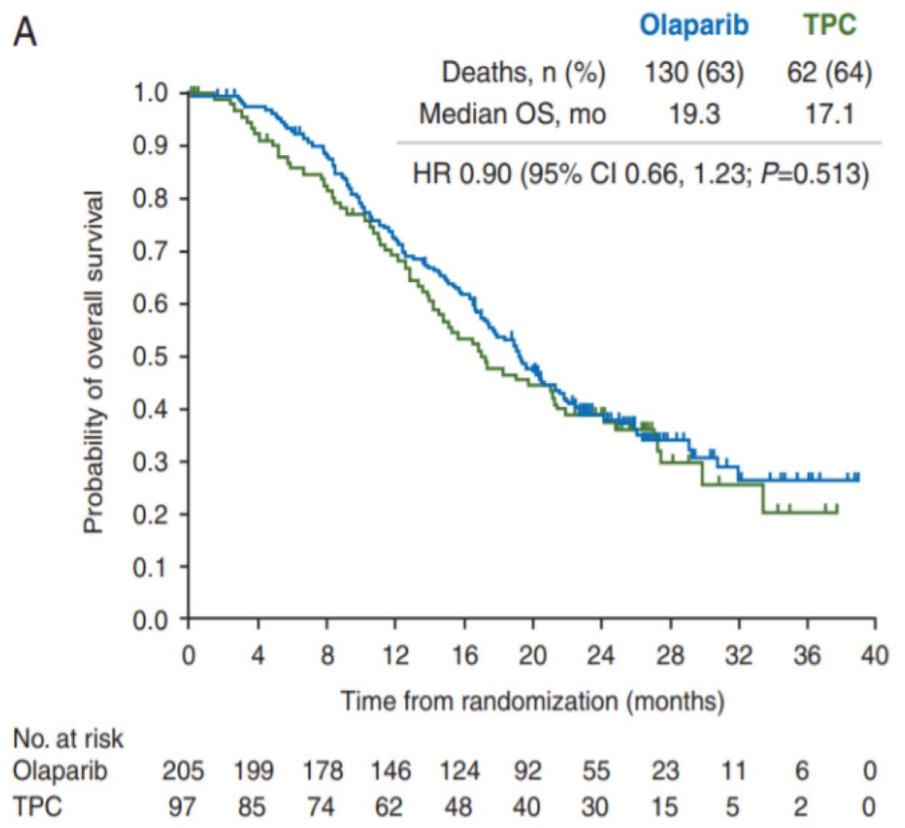
Robson M, NEJM 2017; (377) 523-533; Litton JK, et al., NEJM 2018,;379, 753-63



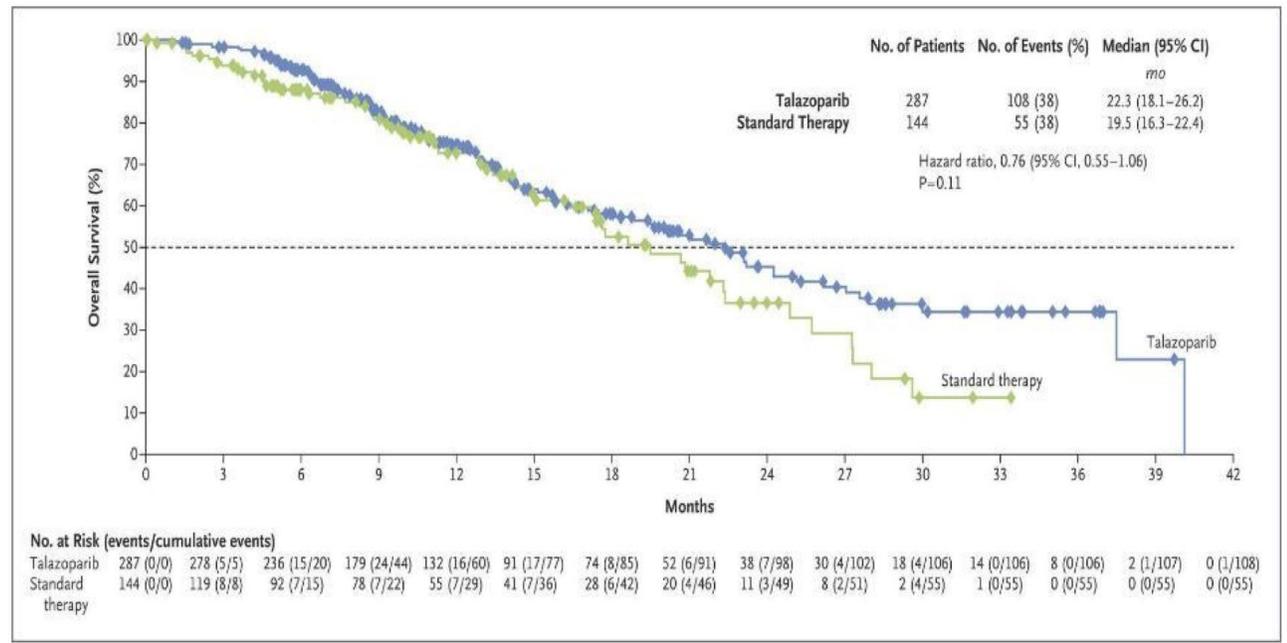


Results – 2nd Endpoint Overall Survival

OLYMPIA



EMBRACA



Robson M, NEJM 2017; (377) 523-533; Litton JK, et al., NEJM 2018;379, 753-63





▣ Madame la voisine...suite

- Avec la progression, on cesse Olaparib, biopsie hépatique (re)faite; pas de changement ⇒ TN
- On discute de la suite, de potentiels bénéfices et E2 des **options** de traitements subséquents :
 - Carboplatin* (+/- Gemcitabine)
 - Epirubicine (+/- cyclophosphamide)
 - Re taxol
 - Sacituzumab Govitecan (SG)...
- *Étude favorable pour Platine vs autre chimio / BRCA + (étude TNT)





TNT Trial

TNT: A randomized phase III trial of carboplatin compared with docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or *BRCA1/2* breast cancer

Andrew Tutt, Paul Ellis, Lucy K... Barrett, Peter Barrett-Lee, Steph... Guzikowska, Anita Grigoriadis, Alex... Kemaghan, Jerry Lanenbury, Jam... Rahman, Rebecca Roylance, Ad... Tevny, Andrew Wazinski, Gregory... on behalf of the TNT trial manag...

Making the discoveries that defea...

Trial design

ER-, PgR-/unknown & HER2- or known *BRCA1/2*
 Metastatic or recurrent locally advanced

Exclusions include:

- Adjuvant taxane in ≤ 12 months
- Previous platinum treatment
- Non-anthracyclines for MBC

A Priori subgroup analyses:

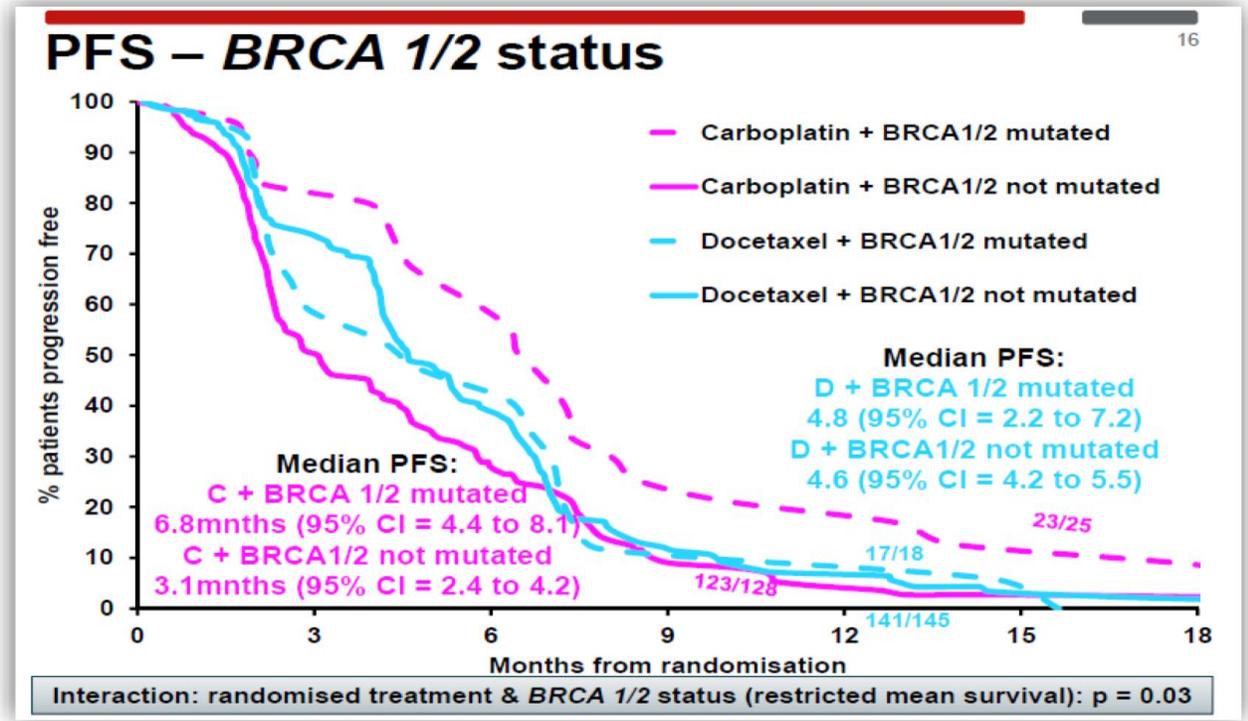
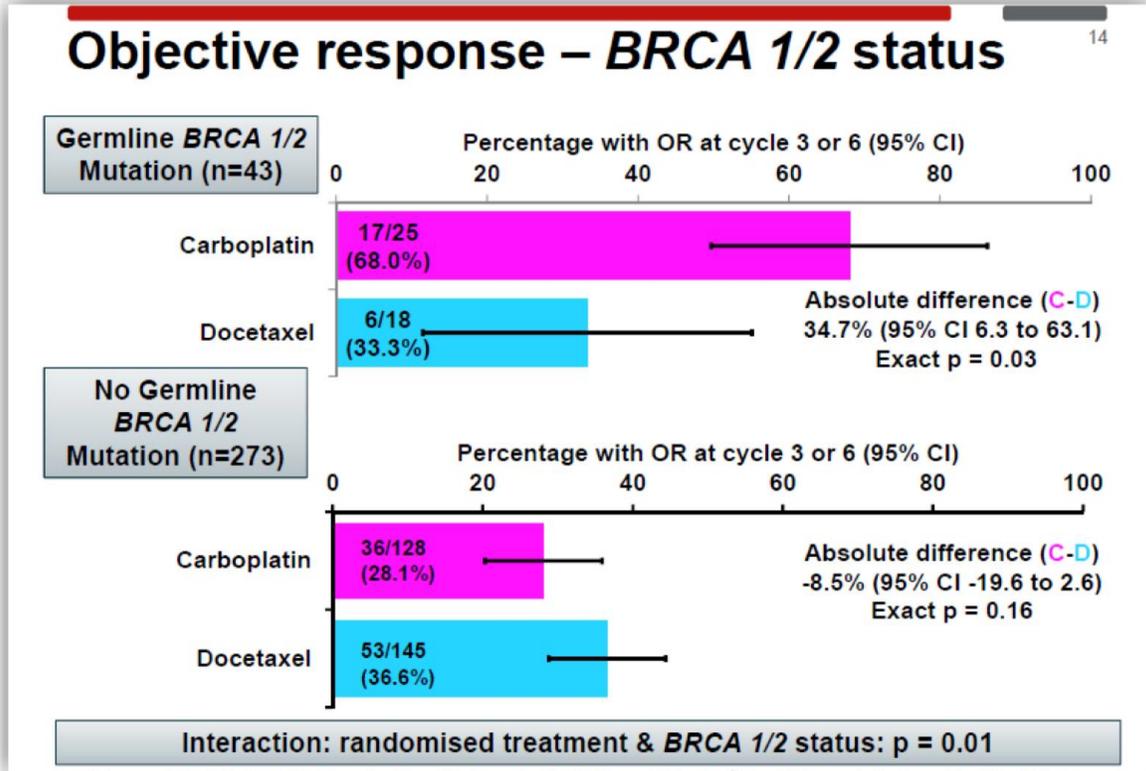
- *BRCA1/2* mutation
- Basal-like subgroups (PAM50 and IHC)
- Biomarkers of HRD



This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at tnt-icrctsu@icr.ac.uk for permission to reprint and/or distribute



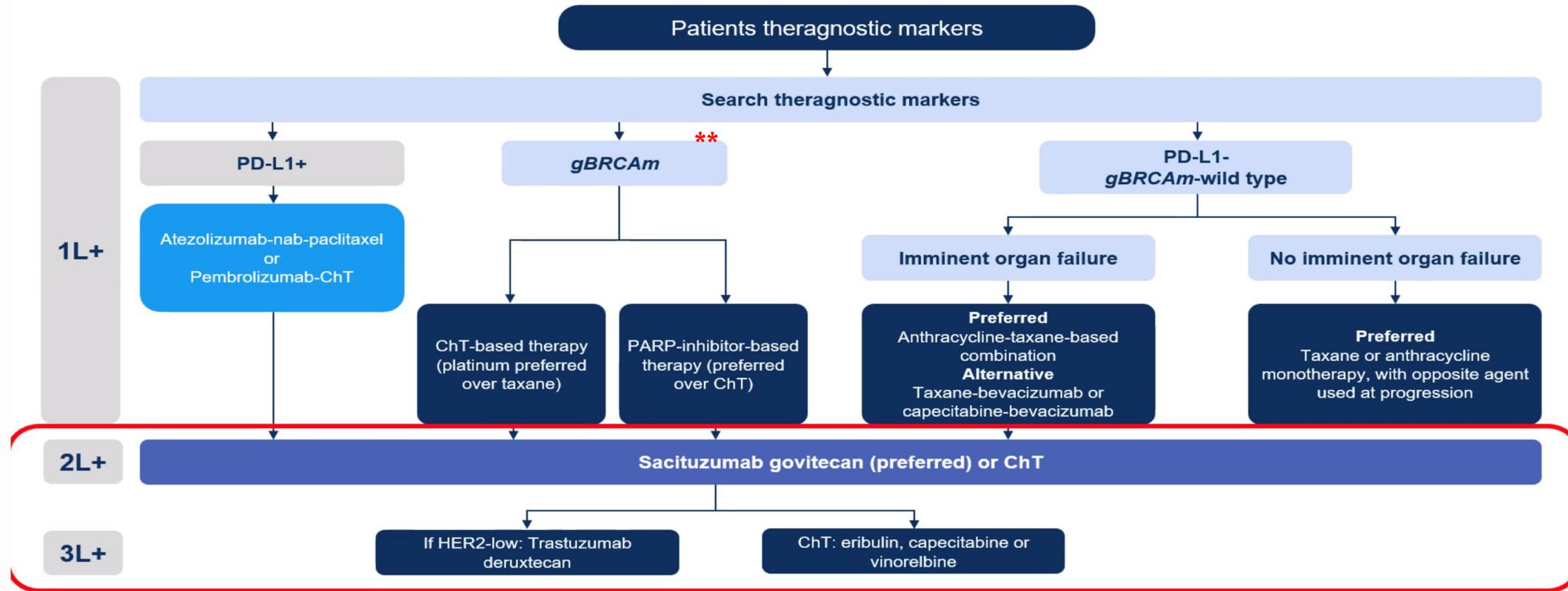
TNT: Higher responses rate in BRCA1/2mut TNBC





Stratégies de traitement actuelles selon l'ESMO CSTN-m

Cancer sein métastatique TN algorithme..



** Dépend si chimio antérieure, si Pd-l1 ≥ 10; C/IO vs iPARP





Futur, Questions ouvertes...

- Escalade, désescalade...(cancer sein TN)
- iPARP en néoadjuvant BRCA +
- iPARP si Platine résistant
- iPARP pour autre Mutation; PALB2, pour BRCAness





Conclusion

- Mainstreaming = trajectoire appréciée des patients, des professionnels et des généticiens
- Importance d'un bon conseil génétique
- Importance d'une prise en charge individualisée en génétique et en cancer
- La prise en charge des patientes avec cancers du sein BRCA + implique une prise en charge multidisciplinaire bien déployée
- Le traitement systémique optimal inclut l'utilisation plus marquée des platines et l'utilisation cadrée des iPARP soit en adjuvant, soit en maladie métastatique
- Heureusement les traitements sont plus efficaces et en constante évolution





Références

- ESMO Deep Dive; Early TN breast cancer, par Schmid/ Gluz/ Bardia, mai 2024
- ESMO Preceptorship on Breast Cancer: Advanced TN Breast Cancer par Joana Mourato, juillet 2024, Munich
- (KEYNOTES 522) Schmid, EFS with pembrolizumab in Early TN Breast Cancer, NEJM 2022;(486), 556-567
- (OLYMPIA) Tutt A, Adjuvant Olaparib for patients with BRCA1or BRCA2 mutated Breast Cancer NEJM 2021(384), 2394-2405
- (KEYNOTES 355) Cortes J, Pembrolizumab + chemotherapy for advanced TN Breast Cancer, NEJM 2022; 9387), 227-26
- (OLYMPIAD) Robson M, Olaparib for metastatic Breast Cancer with germline BRCA mutation. NEJM 2017; (377) 523-533
- (TNT) Tutt A, Carboplatin BRCA1/2 mutated an TN Breast cancer subgroup: TNT trial, Nat Med 2018;(24) 628-37
- CCO(Clinical Care Option*) Gupta T , Germline BRCA testing and targeting HER - Early Breast Cancer, juillet 2024





Références suite

- CCO*, O'Shaughnessy J, The new treatment paradigm and ongoing questions for Early Stage TN Breast Cancer , 2023
- CCO*, Robson M, Testing and Targeting BRCA1\2 in HER2 - EBC, 2023
- *Sonnenblick A, An update on PARP Inhibitor- moving to the adjuvant setting, Nat Rev Clin Onc, 2015 12 (1) 27-41

