Référentiel de surveillance et de prise en charge des femmes à risque très élevé de cancer du sein et/ou des ovaires

© copyright
all rights reserved

institutCurie
Ensemble, prenons le cancer de vitesse.
&
GUSTAVE ROUSSY
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

Ont participé à la rédaction de ce référentiel :

Corinne Balleyguier, Anika Bensen, Djazia Benyahi, Bruno Buecher, Nasrine Callet, Olivier Caron, Béatrice Claret, Chrystelle Colas, Pascal Cherel, Paul-Henri Cottu, Benoît Couturaud, Christine Dehghani, Suzette Delaloge, Sylvie Dolbeault, Anne Donnadieu, Jean-Guilhaume Feron, Eugénie Guillot, Virginie Fourchotte, Emmanuelle Fourme, Sophie Frank, Marion Gauthier-Villars, Adriana Langer, Florence Lerebours, Caroline Malhaire, Gilles Marx, Cindy Neuzillet, Patricia Pautier, Jean-Yves Pierga, Nicolas Pouget, Antoine de Pauw, Fabien Reyal, Manuel Rodrigues, Roman Rouzier, Claire Saule, Dominique Stoppa-Lyonnet, Anne Tardivon, Fabienne Thibault, Delphine Wehrer

« Le présent document est la propriété de l'Institut Curie et de Gustave Roussy. La reprise de tout ou partie de ce document est formellement interdite sans l'autorisation expresse de l'Institut Curie et de Gustave Roussy et la mention des droits d'auteurs de l'Institut Curie et de Gustave Roussy, sous peine de contrevenir à la législation française sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle.»

Sommaire

Indications de consultation en oncogénétique	5
Définition d'une femme à très haut risque de cancer du sein	7
I: les femmes porteuses d'une altération délétère de *BRCA1, BRCA2 et PALB2*	8
Risque cumulé de cancer du sein et de l'ovaire	9
Prise en charge du risque mammaire chez les femmes indemnes porteuses d'une altération délétère de *BRCA1, BRCA2 et PALB2*	10
Surveillance radiologique mammaire : situations particulières	11
Prise en charge d'un cancer du sein	12
Prise en charge du risque ovarien chez les femmes porteuses d'une altération délétère de *BRCA1, BRCA2 et PALB2*	13
Surveillance du pancréas si patient porteur d'altération génétique BRCA1/2 ou PALB2: à valider en RCP	14
Prise en charge psycho-oncologique	15
Contraception	16
Traitement hormonal de la Ménopause	17
Aide médicale à la procréation	18
Place du diagnostic prénatal, de l'interruption médicale de grossesse et du diagnostic préimplantatoire	19
II: Autres prédispositions génétiques	20
Risque cumulé de cancer du sein et /ou de l'ovaire des autres prédispositions génétiques	21
TP53	22
MMR (= Syndrome de Lynch)	23
CDH1	24
PTEN (=Syndrome de Cowden)	25
STK11 (=Syndrome de Peutz-Jeghers)	26
NF1	27

RAD51C, RAD51D 28
DICER1 / SMARCA4 29
III: Femme à risque très élevé de cancer du sein et/ou des ovaires sans prédisposition génétique identifiée 30
Prise en charge du risque mammaire chez les femmes à risque très élevé sans prédisposition génétique identifiée 31
Prise en charge après cancer du sein des femmes à risque très élevé, sans prédisposition identifiée 32
Résumé : Mastectomie bilatérale prophylactique 33
IV: Femme ayant un cancer du sein < 35 ans sans prédisposition génétique identifiée score de Claus < 40% et BOADICEA < 20% (du cas index et apparentées) 34
V : Prise en charge mammaire d'une femme ayant un antécédent d' irradiation thoracique 36
Prise en charge mammaire après irradiation thoracique avant l'âge de 30 ans 37
Prise en charge mammaire après irradiation thoracique après l 'âge de 30 ans 38
VI : Prise en charge d'une apparentée d'une femme ayant eu un cancer de l'ovaire sans prédisposition génétique identifiée 39
Prise en charge apparentées 1ier degré d'une femme ayant fait un cancer de l'ovaire 40
Intérêt de la RCP pour discussion Annexectomie Bilatérale Prophylactique (ABP) 41
Annexes 42
Modalités du suivi radiologique mammaire annuel 43
Demande de Mastectomie bilatérale prophylactique 44
Mastectomie bilatérale prophylactique 45
Annexectomie bilatérale prophylactique 46
Les nouveautés par rapport au référentiel FAR 2013 47
Activité de Recours 48

Indications de la consultation en onco-génétique: circuit classique

- Au moins 3 sujets atteints de cancer du sein et/ou de l'ovaire chez des apparentés du premier ou deuxième degré si transmission paternelle, dans la même branche parentale
- 2 cas de cancer du sein chez des apparentées du premier degré (ou du deuxième degré si la transmission est paternelle), si l'un d'eux est diagnostiqué avant 45 ans
- Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez des apparentées du premier degré ou deuxième degré en passant par un homme
- 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).

Indications de consultation de génétique en « urgence »

Toute situation pouvant guider le traitement du cancer :

Au moment du primo-traitement :
Chirurgie mastectomie totale versus traitement conservateur en cas de mutation
Radiothérapie (une mutation du gène *TP53* apporterait une contre-indication relative à la radiothérapie)
Inhibiteur de PARP (cancer de l'ovaire)

En situation métastatique
Inhibiteur de PARP

La perspective d'une mastectomie prophylactique controlatérale n'est a priori pas une indication de circuit urgent

Définition d'une femme à risque très élevé de cancer du sein

Pour la HAS (2014), les situations dites à « risque très élevé » comprennent :

- les prédispositions liées aux altérations délétères des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ou d'autres gènes plus rares dont certains peuvent être syndromiques
- une histoire familiale significative sans altérations délétères identifiées
- un antécédent d'irradiation thoracique haute dose avant l'âge de 30 ans

Dans le cadre du réseau Femmes à risque (FAR)

Nous retenons comme « à risque très élevé » toute femme ayant un score, au décours d'une consultation d'oncogénétique :

- **≥ 40% (Claus modifié)**
- **≥ 20% (BOADICEA)**

I : les femmes porteuses d'une altération délétère des gènes BRCA1, BRCA2 ou PALB2

Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2/ Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque. Collection recommandations et référentiels, INCa avril 2017

Risque cumulé de cancer du sein et de l'ovaire

En fonction de la prédisposition génétique
Risque de cancer dans la population générale: - Cancer du sein : 9-10% à 74 ans - Cancer de l'ovaire : 0,9% à 74 ans **Femmes porteuses d'une altération de BRCA1** - Cancer du sein : 72% (65-79%) à 80 ans - Cancer de l'ovaire : 44% (36-53%) à 80 ans **Femmes porteuses d'une altération de BRCA2** - Cancer du sein : 69% (61-77%) à 80 ans - Cancer de l'ovaire : 17 % (11-25%) à 80 ans **Femme porteuse d'une altération de PALB2** - Cancer du sein risque de 35% (26-46%) à 70 ans - Cancer de l'ovaire : 5 % à 80 ans

Chen et al , JCO 2007 : Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance; Antoniou et al, NEJM 2014, Bucher Foucard F, Epidemiol 2014, Kuchenbaecker et al, JAMA 2017, Yang et al, JCO 2019

Un Plan Personnalisé de Suivi (PPS) remis à chaque patiente détaille les indications et le type de surveillance à réaliser

Age de la patiente	Modalités de la surveillance
Moins de 30 ans	**Clinique :** examen mammaire tous les ans à partir de l'âge de 20 ans **Imagerie** : Pas de surveillance par imagerie avant 30 ans (*) Si l'indication de surveillance est retenue (*) : - Bilan annuel validé en RCP par : IRM mammaire +/- échographie mammaire - La recevabilité de la mastectomie prophylactique avant 30 ans est à discuter au cas par cas **- Pas de mammographie chez les indemnes, sauf si IRM suspecte**
de 30 ans - 65 ans	**Clinique :** examen mammaire tous les 6 mois **Imagerie annuelle :** - IRM mammaire - Mammographie (limitée à 1 seule incidence oblique externe chez les indemnes de cancer du sein). La tomosynthèse n'est pas indiquée. - +/- échographie mammaire **Option chirurgicale** : Mastectomie prophylactique recevable à partir de l'âge de 30 ans.
Après 65 ans	**Clinique :** examen mammaire tous les 6 mois **Imagerie annuelle :** - Mammographie (2 incidences) +/- échographie mammaire **Option chirurgicale** : Mastectomie prophylactique à pondérer en fonction de la balance bénéfice/risque

* En cas d'antécédent familial de cancer du sein précoce, une surveillance radiologique plus précoce est recommandée.

Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.43)
Pour les modalités de la mastectomie prophylactique, se reporter à l'annexe (p.44-45)

Surveillance radiologique mammaire : situations particulières

Situation		Recommandation
Grossesse	**Projet de grossesse**	Avant le début du dépistage par imagerie, il n'y a pas lieu de prescrire un 1er bilan d'imagerie de dépistage Après le début du dépistage par imagerie, un bilan d'imagerie complet est à organiser rapidement si le dernier date de plus de 6 mois. L'ensemble des examens sont à programmer en première partie de cycle S'il existe une image ACR3, discuter une biopsie de la lésion
	Grossesse en cours	Pendant la grossesse, **l'examen clinique mammaire doit faire partie du suivi régulier mensuel.** Il n'y a pas lieu de prescrire une imagerie de manière systématique. Si signes d'appel clinique, une échographie mammaire, une mammographie avec protection par tablier de plomb sont à prescrire. Pas d'indication à réaliser une IRM mammaire
	Post-partum	Reprise des modalités de dépistage par imagerie habituelle 3 mois après l'accouchement En cas d'allaitement, l'IRM mammaire associée à la mammographie+/-échographie mammaire peuvent être réalisés durant cette période. **Pour l'IRM, reprise de l'allaitement 4h après l'injection du sel de gadolinium *(source : Le CRAT)***
Bilan avant chirurgie prophylactique		Bilan mammaire complet (IRM, mammographie +/- échographie mammaire) de moins de 6 mois
Surveillance après mastectomie prophylactique	PAM conservée ou non +/- reconstruction	Surveillance par examen clinique annuel (échographie mammaire annuelle non systématique, laissée à l'appréciation du clinicien)
Surveillance après chirurgie pour cancer du sein	**ATCD de traitement conservateur uni ou bilatéral**	IRM + mammographie bilatérale (2 incidences) +/- échographie mammaire annuelles
	Mastectomie unilatérale (+/- reconstruction)	IRM + mammographie unilatérale (2 incidences) +/- échographie mammaire annuelles
	Mastectomie bilatérale Avec ou sans reconstruction	Surveillance par examen clinique seul tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuelle (cf. Remagus 2019)

Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.43)

Prise en charge chirurgicale du sein atteint	
Avant 65 ans	Proposer en première intention une **mastectomie thérapeutique** même si tumorectomie est possible : prendre en compte le risque de récurrence homolatérale. A confronter au pronostic.
Après 65 ans	mastectomie thérapeutique vs tumorectomie : discussion cas par cas avec la patiente

Attention : Si pose d'expandeur d'intervalle dans le cadre d'une reconstruction mammaire, pas de possibilité de réaliser d'IRM mammaire durant ce laps de temps

Discussion chirurgie prophylactique mammaire controlatérale

- Le délai entre ces chirurgies (la chirurgie thérapeutique et la chirurgie prophylactique) doit être pondéré en fonction du risque oncologique, et prendre en compte l'âge de la patiente.
- La réflexion / décision peut être reportée au-delà du traitement du cancer du sein. Il ne s'agit **jamais d'une décision en urgence**
- Importance d'une discussion mutidisciplinaire et discussion avec patiente (différencier risque oncologique et risque d'un nouveau cancer controlatéral). Accompagnement psychologique indispensable.

BRCA1 et BRCA2

Examen clinique	Gynécologique annuel Surveillance par frottis cervico-utérin selon les même recommandations que la population générale **Il n'est pas retenu de surveillance systématique annuelle par échographie pelvienne**	
Annexectomie bilatérale prophylactique	**Facteurs modulant l'âge de l'indication**	**Age de la recommandation**
	Pas de cancer de l'ovaire dans la famille avant 45 ans	À 40 ans * Pour *BRCA2* l'âge de l'annexectomie prophylactique **peut être différée à 45 ans** **Ce geste prophylactique ne doit pas être réalisé avant l'âge de 35 ans (morbidité)**
	ATCD de cancer de l'ovaire documenté dans la famille avant 45 ans	Age adapté selon l'âge de survenue du/des cancer(s) de l'ovaire dans la famille (validation en RCP)*

* accomplissement du projet parental à prendre en compte et discussion au cas par cas d'une préservation de fertilité

PALB2

Augmentation modérée du risque de cancer de l'ovaire après 60 ans:
Nous retenons l'**indication** d'annexectomie bilatérale prophylactique **à 50 ans** (pouvant-être différée jusqu'à 55 ans, en particulier pour les patientes non ménopausées) **qu'il y ait ou non un antécédent familial de cancer de l'ovaire**.
(pas encore de consensus national)

Pour les modalités de la chirurgie pelvienne, se rapporter à l'annexe (p. 46)

Surveillance du pancréas si patient porteur d'altération génétique *BRCA1/2* ou *PALB2* : à valider en RCP

Le risque de cancer du pancréas est mal estimé dans ce contexte. Ce niveau de risque ne rentre pas dans les indications habituelles de dépistage du cancer du pancréas (sujets ayant un risque théorique cumulé d'adénocarcinome du pancréas > 5% ou risque relatif ≥ 5). Néanmoins, dans certaines situations, un dépistage peut être discuté :

- Si présence d'un cancer du pancréas au 1er degré (diagnostic histologique validé) **et** porteur de l'altération génétique: surveillance à proposer
- Dans les autres situations avec antécédent familial de cancer du pancréas : à discuter en RCP
- Si absence d'antécédent familial de cancer du pancréas : absence de surveillance pancréatique

Le bénéfice de ce dépistage n'est pas démontré

La correction des autres facteurs de risque est recommandée (tabagisme, obésité, diabète).

La mise en place du dépistage doit prendre en considération ses avantages potentiels, ses risques, et ses conséquences éventuelles (chirurgie pancréatique diagnostique). Il est proposé en fonction de l'espérance de vie théorique, et des comorbidités du patient.

Modalités :

- A partir de **50 ans**, ou si cas plus précoce dans la famille à adapter en fonction de l'histoire familiale

- suivi dans un centre spécialisé

- IRM pancréatique avec séquences pondérées en diffusion, et écho-endoscopie pancréatique dont le rythme est à déterminer en RCP

Bartsch et al., 2016; Canto et al. Gut 2013; de Mestier et al., 2017; Stoffel et al, 2018; Macklin, Front Oncol 2018

Périodes particulières du parcours au cours desquelles doit être envisagée une consultation avec un psychologue ou un psychiatre sensibilisé au domaine de l'oncogénétique	
Au moment de la proposition de réaliser une enquête génétique	Durant la période de réflexion qui suit la première rencontre avec l'équipe d'oncogénétique
Remise du résultat de l'enquête génétique	
Décision d'annexectomie prophylactique	Consultation fortement conseillée chez les femmes non ménopausées A envisager pour l'ensemble des patientes
Décision de mastectomie prophylactique	**Consultation recommandée** et systématiquement proposée pour toutes les patientes; consultation recommandée pour les conjoints
Post chirurgie prophylactique	Suivi possible par les psychologues
Remarque: Une consultation de psychologie peut être demandée par la patiente à n'importe quel moment de son suivi et autant de fois qu'elle le demande	

Objectifs de la consultation	
Démarche oncogénétique	Evaluer les motivations et les attentes de la patiente
Remise du résultat	Vérifier que l'information médicale nécessaire à la patiente a été transmise et que celle-ci n'a plus de question. Evaluer l'éventuel décalage entre le risque réel lié à la prédisposition génétique et le risque perçu par la patiente. Evaluer les capacités d'anticipation de la patiente à l'égard des différentes options médico-chirurgicales qui pourront être envisagées
Au cours de la surveillance	Accompagner la patiente dans sa réflexion et pour les prises de décision concernant les modalités de surveillance, de réduction du risque et d'information de ses proches. Explorer l'implication du conjoint et de la famille, et, plus généralement, le support psychosocial ; mais aussi les modalités de transmission de l'information génétique aux proches
Accompagnement chirurgie prophylactique	• Envisager la capacité de la patiente à anticiper les diverses conséquences de l'acte chirurgical : conséquences physiques et symptomatiques (immédiates et à terme), conséquences psychologiques, modifications au sein du couple etc … Envisager l'incidence possible de cette décision sur l'état psychologique actuel et à venir (selon les antécédents psychologiques personnels et les stratégies d'adaptation psychologique habituelles, mais aussi en fonction des symptômes actuels). • Et accompagnement post chirurgie prophylactique

Contraception

Eléments devant guider le choix de la contraception

- Age de la femme
- Antécédents gynécologiques (notamment infections à répétitions)
- Antécédents et facteurs de risques (notamment métaboliques et vasculaires), tabagisme
- Nécessité d'une contraception ou non, désir de grossesse ultérieur
- Antécédent de cancer du sein

Patiente	Type de contraception	Remarques
Indemne de cancer du sein	• **Oestroprogestatifs *** (orale, patch ou anneau vaginal) • **Microprogestatifs, implant à l'étonorgestrel** • **Macroprogestatifs** • **DIU au cuivre** • **DIU au Levonorgestrel** • **Contraception locale** (préservatifs, spermicides) • **Stérilisation tubaire/Vasectomie chez le conjoint**	**Mêmes recommandations que la population générale** ***Aucune contre-indication spécifique en lien avec la prédisposition***
Antécédent personnel de cancer du sein	• **DIU au cuivre** • **Contraception locale (préservatifs, spermicides)** • **Stérilisation tubaire/Vasectomie chez le conjoint**	La contraception hormonale est **contre-indiquée**

*Avant 20 ans, à prescrire seulement si nécessité d'une contraception (ou pathologie; ex dysménorrhée importante; avec absence d'alternative)
*A partir de l'âge de 40 ans : les contraceptions hormonales sont à prescrire avec prudence, et on privilégiera en première intention les contraceptions non hormonales (en particulier en cas de prise de plus de 10 ans).

Cibula D, Expert Rev anticancer Ther 2011, Moorman PG, J Clin oncol 2013, Kotsopoulos, Breast Cancer Res Treat 2014; Schrijver JNCI Cancer Spectrum 2018

Traitement hormonal de la Menopause (THM) après annexectomie prophylactique

Peut-on prescrire un THM à une patiente porteuse d'une altération délétère de *BRCA1/2* ou *PALB2* ? *La décision est à pondérer selon la symptomatologie et l'âge de la patiente*			
		Syndrome climatérique	**Pas de syndrome climatérique**
Chez les patientes indemnes	Avant l'âge de 45 ans	Un THM est proposé aux doses adaptées. La carence hormonale ne doit pas faire reculer l'âge de l'annexectomie prophylactique. L'anticipation de la prescription d'un THM sera parfois un élément clé du processus décisionnel.	Le THM peut se discuter
	Après 45 ans	En cas de syndrome climatérique invalidant, un THM peut être discuté au cas par cas, dans le cadre d'un processus décisionnel informé	-Pas d'indication à un THM -prise en charge non hormonale des symptômes
En cas d'antécédent de cancer du sein		Le THM est contre-indiqué Prise en charge non hormonale des symptômes	

Précautions et règles de prescription du THM: les mêmes que pour les femmes de la population générale	
Information de la patiente	-Bénéfices /risques du THM -Nos connaissances et nos incertitudes sur l'effet d'un THM chez les femmes à haut risque de cancer du sein -Possibilités non hormonales de traiter le syndrome climatérique (traitements trophiques locaux, traitements des bouffées de chaleur)
Posologie	Dose minimale efficace pour traiter les symptômes (et prévenir le risque osseux)
Type de traitement	De préférence traitement à base de 17-beta-Estradiol per cutané + progestérone naturelle
Durée	Durée limitée, avec réévaluation régulière du rapport bénéfices /risques notamment après 50 ans

Selon les études disponibles, il n'a pas été montré que le THM entraîne une augmentation supplémentaire du risque de cancer du sein chez ces patientes. *(Rebbeck Tr, JCO 2005, Marchetti C, Menopause 2014, J. Kotsopoulos Jama 2018)*

- **Les différentes techniques d'AMP (induction de l'ovulation, avec ou sans insémination, FIV, avec ou sans ICSI) ne sont pas contre-indiquées chez les femmes prédisposées indemnes de cancer du sein.**
- **Pour les femmes avec antécédents personnel de cancer du sein: validation en RCP nécéssaire**

Concernant le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une altération délétère de BRCA1/2 traitées en AMP :
Les données de la littérature sont limitées, les femmes porteuses d'une altération délétère BRCA1/2 ou non ayant bénéficié d'une AMP n'avaient pas d'augmentation significative du risque de cancer du sein. Absence de données pour PALB2 à ce sujet dans la littérature.
(Van den Belt-Du-Sebout AW Jama 2016; Jegu M Gynécol Obstetrique Biol Reprod, 2015)

Concernant le risque de cancer de l'ovaire :
Dans la population générale et les patientes ayant une altération constitutionnelle délétères BRCA1/2, les données de la littérature sont contradictoires, et il n'existe pas de données suffisantes suggérant de sur-risque de cancer de l'ovaire associé à l'AMP.
Absence de données pour PALB2 à ce sujet dans la littérature.
(Siristatidis C. Human reprod Update 2013; Gronwald J, Fertil steril, 2016)

- **Préservation de la fertilité avant chimiothérapie pour les patientes atteintes d'un cancer du sein :**

*Le **greffe du cortex ovarien**, après cryoconservation, **est contre-indiquée** chez les patientes porteuses d'une altération constitutionnelle délétère BRCA1/2 en raison du principe de précaution. Dans tous les cas, la greffe de cortex ovarien n'est en général pas adaptée dans la préservation de la fertilité avant chimiothérapie pour un cancer du sein.*
Les autres techniques de préservation de la fertilité peuvent être proposées.

Précautions à respecter :	
Information des patientes	Connaissances et incertitudes concernant l'AMP et les risques de cancer du sein et de l'ovaire.
Nombre de tentatives	Limité dans la mesure du possible
Bilan mammaire et bilan d'extension	Datant de moins de quatre mois avant le début des tentatives, et à renouveler annuellement en l'absence de grossesse et en en post-partum

Que répondre aux patientes qui posent la question d'un diagnostic préimplantatoire ou prénatal ?
Une demande de diagnostic préimplantatoire ou prénatal n'est a priori pas recevable en cas d'altération constitutionnelle délétère *BRCA1*, *BRCA2* ou *PALB2*. Néanmoins, les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) sont habilités à examiner la recevabilité d'une demande de diagnostic préimplantatoire ou prénatal (suivi, si le fœtus est porteur, d'une interruption médicale de grossesse), peuvent examiner au cas par cas une telle demande et accepter parfois la demande en fonction de la gravité de la situation individuelle et familiale. Une nouvelle consultation avec l'oncogénéticien permettra alors de faire le point avec la patiente. L'oncogénéticien fera le lien avec un CPDPN.

II: les femmes porteuses d'une autre prédisposition génétique: TP53, CDH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, DICER1, SMARCA4, NF1, STK11

Risque cumulé de cancer du sein et/ou de l'ovaire pour les autres prédispositions génétiques

Du fait de la prévalence rare de ces prédispositions, il existe de nombreux biais dans les études estimant les risques tumoraux.
Ces données retrouvées ici sont à <u>prendre avec prudence</u> (possibles surestimations).

<u>Estimation risque cancer du sein</u>	<u>Estimation risque cancer de l'ovaire</u>
Dans la population générale : - 9-10% à 74 ans **Femme porteuse d'une altération de TP53 :** **-** Entre 40 et 85% à 70 ans **Femme porteuse d'une altération de CDH1:** **-** Entre 39% [12 - 84] et 52% [29 - 94] à 75 ans **Femme porteuse d'une altération de PTEN :** - Entre 77% (IC : 59-91) et 85.2% (IC :71.4 -99.1) à 70 ans - **Femme porteuse d'une altération de STK11 (syndrome de Peutz-Jeghers) :** - 45% à 70 ans	**Dans la population générale :** - 0,9% à 74 ans **Femme porteuse d'une altération de RAD 51C :** -RR = 5,88 (IC 2,91-11,88) 9% à 80 ans **Femme porteuse d'une altération de RAD 51D :** **-** RR = 6.30 (95% IC, 2.86-13.85, p = 4.8×10^{-6}). **Femme porteuse d'une altération d'un gène MMR :** **MLH1 :** - entre 6 et 21% à 80 ans **MSH2 :** - entre 6 et 38 % à 80 ans **MSH6 :** - 1% à 80 ans (peu d'estimations) **PMS2 :** non connu

Antoniou et al. NEJM 2014, Gouglas et al. NEJM 2015; Thompson et al. JCO 2016; Gouglas et al. NEJM 2015; Mai et al. Cancer 2016; Li et al. Cancer Genetics 2016; Fitzderald et al; J med Genet 2010; Hansford et al . JAMA ONCOL 2015; Gouglas et al. NEJM 2015; Gammon et al. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009, McKinsey e*t al. Genet Med 2016; Bonadona et al. JAMA 2011; Chey Loveday et al. Nature Genetics 2011; 2012; Pelttari et al. Hum Mol Genet 2011 ; Hearle et al, Clin Cancer Res 2006*

Un Projet Personnalisé de Suivi (PPS) remis à chaque patiente détaille les indications et le type de surveillance à réaliser

Age de la patiente	Modalités de la surveillance
20-30 ans	**Clinique :** examen mammaire tous les 6 mois **Imagerie annuelle**: IRM mammaire +/- échographie mammaire **Option chirurgicale** : Mastectomie prophylactique recevable .
A partir de 30 ans	**Clinique :** examen mammaire tous les 6 mois **Imagerie annuelle :** - IRM mammaire - Mammographie (1 incidence oblique externe chez les indemnes de cancer du sein) - +/- échographie mammaire **Option chirurgicale** : Mastectomie prophylactique recevable. Après 65 ans: à pondérer en fonction de la balance bénéfice/risque .

Autres surveillances : à valider en RCP
Premier examen: IRM corps entier avec séquences pondérées en diffusion, avec injection pour exploration cérébrale. Puis: IRM corps entier avec séquences pondérées en diffusion (sans injection) 1/an Echographie pelvienne 1/an Consultation dermatologique annuelle

<u>En cas de diagnostic de cancer du sein</u> :

- privilégier un traitement chirurgical radical, éviter au maximum la radiothérapie
- Limiter au maximum les examens irradiants quand il existe des alternatives (ex : échographie plutôt que scintigraphie cardiaque)
- Et bilan mammaire annuel : IRM + mammographie 2 incidences +/- écho mammaire

Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.43)
Pour les modalités de la mastectomie prophylactique, se reporter à l'annexe (p.44-45)

Un Projet Personnalisé de Suivi (PPS) remis à chaque patiente détaille les indications et le type de surveillance à réaliser

Organe	Surveillance
Pelvis	- Sensibiliser les patientes aux métrorragies - Examen clinique pelvien tous les ans - Echographie pelvienne (endovaginale) tous les ans dès 35 ans - Biopsie de l'endomètre (pipelle de Cormier) - Hystéroscopie diagnostique optionnelle lors de la coloscopie - Hystérectomie totale non conservatrice recevable à partir de l'âge de 45 ans ou avant en fonction de l'histoire familiale

Autres surveillances*
<u>Digestive</u> Coloscopie avec chromo-endoscopie à l'indigo carmin au min/2 ans dès 20-25 ans Endoscopie OGD avec biopsies systématiques pour H.Pylori au min tous les 4 ans dès 20-25 ans Surveillance de l'intestin grêle selon histoire familiale
<u>Urinaire</u> Si ATCD familiaux de tumeur urothéliale ou mutation MSH2 : bandelette et cytologie urinaire/an dès 40 ans + échographie vésico rénale annuelle Sinon, bandelette et cytologie urinaire/an dès 40 ans

*recommandations de 2015 issues du réseau PRED-IdF (https://www.pred-idf.com/pdf/syndrome_de_lynch.pdf)

Il n'y a actuellement **pas d'association entre le syndrome de Lynch et une augmentation du risque de cancer du sein** : surveillance mammaire dans le cadre du dépistage organisé ou à adapter à l'histoire familiale

Un Projet Personnalisé de Suivi (PPS) remis à chaque patiente détaille les indications et le type de surveillance à réaliser

Age de la patiente	Modalités de la surveillance
20-30 ans	**Clinique :** examen mammaire tous les ans
A partir de 30 ans	**Clinique :** examen mammaire tous les 6 mois **Imagerie annuelle :** - IRM mammaire - Mammographie (1 incidence oblique externe chez les indemnes de cancer du sein) - +/- échographie mammaire **Option chirurgicale** : Mastectomie prophylactique recevable. Après 65 ans: à pondérer en fonction de la balance bénéfice/risque .

Les patientes porteuses d'une mutation délétère constitutionnelle de CDH1 présentent un risque augmenté de cancer du sein de type lobulaire, faisant **discuter la poursuite de l'IRM mammaire associée à la mammographie au-delà de 65 ans** ; à moduler en fonction de la densité mammaire.

Surveillance et prise en charge gastrique*
Endoscopie OGD avec chromo-endoscopie à l'indigo-carmin dès l'âge de 18 ans : 1/an **Gastrectomie prophylactique recommandée :âge à adapter en fonction de l'histoire familiale**

*recommandations de 2015 issues du réseau PRED-IdF (http://www.pred-idf.com/pdf/cancer-hereditaire-diffus-gastrique-cdh1.pdf)

Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.43)
Pour les modalités de la mastectomie prophylactique, se reporter à l'annexe (p.44-45)

Clinique		Surveillance et prise en charge
Prise en charge mammaire	Atteinte clinique (mastopathie sévère, hypertrophie)	Débuter une surveillance par IRM +/- échographie mammaire Introduction de la mammographie (1 incidence) à l'âge de 30 ans Mastectomie prophylactique à discuter au cas par cas (gêne, difficulté de surveillance)
	Pas d'atteinte spécifique	IRM mammaire, mammographie (1 incidence) +/- échographie mammaire à partir de 30 ans Mastectomie prophylactique (option) : proposée à partir de l'âge de 30 ans
Prise en charge endométriale		Echographie pelvienne endovaginale dès 35-40 ans tous les ans (pas d'indication à une biopsie endométriale systématique)

Autres surveillances et prises en charge*
<u>Digestive</u> Coloscopie (+/- chromoendoscopie pancolique à l'indigo carmin) dès 30-35 ans tous les 2 à 3 ans Avec endoscopie OGD Et vidéocapsule du grêle
<u>Thyroïdienne</u> Echographie thyroïdienne dès 18 ans 1/an
<u>Cutanée</u> Examen dermatologique dès le diagnostic 1/an

*recommandations de 2015 issues du réseau PRED-IdF (http://www.pred-idf.com/pros8.php)

Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.43)
Pour les modalités de la mastectomie prophylactique, se reporter à l'annexe (p.44-45)

Un Projet Personnalisé de Suivi (PPS) remis à chaque patiente détaille les indications et le type de surveillance à réaliser

Points clés :- Risque possiblement augmenté de cancer du sein mais peu d'estimations, en particulier en l'absence de signes cliniques de syndrome de Peutz-Jeghers
- Sur le plan gynécologique: tumeurs des cordons sexuels à tubules annelés et adénocarcinome mucineux de l'endocol utérin

Organe	Surveillance
Sein	- Examen clinique mammaire tous ans - Modalités de l'imagerie à discuter en RCP - Si demande de chirurgies prophylactiques : à discuter au cas par cas en RCP
Pelvis	- Examen clinique pelvien tous les ans dès que possible - Frottis cervical tous les ans dès 25 ans (avec cellules endocervicales) - Echographie pelvienne (endovaginale de préférence) tous les ans dès 25 ans - Si demande de chirurgies prophylactiques : à discuter au cas par cas en RCP

Autres surveillances et prises en charge *
<u>Tube digestif</u> Coloscopie avec chromoendoscopie pancolique à l'indigo carmin dès 18 ans tous les 2 Endoscopie OGD à 8 ans puis à partir de 18 ans tous les 2 ans Vidéocapsule endoscopique du grêle ou entéro-IRM à 8 ans puis à partir de 18 ans tous les 2 ans
<u>Pancréas</u> Echoendoscopie + IRM à 45 ans (ou 5 ans avant le diagnostic le plus précoce dans la famille) Puis écho-endoscopie et IRM pancréatique en alternance, 1 fois/an

*recommandations de 2015 issues du réseau PRED-IdF (http://www.pred-idf.com/pros5.php)
Bartsch *et al.* Gut 2016

Points clés : - Risque cumulé de cancer du sein sur la vie :18%, mais risque cumulé à 50 ans de l'ordre de 10%
- Ce décalage d'âge justifie une surveillance plus précoce que la population générale
- Si critères d'analyse de gènes de prédisposition au cancer du sein présents : analyse du panel de gènes. La surveillance mammaire des apparentés est alors indépendante de leur statut NF1.

A VENIR PROCHAINEMENT

Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.43)
Autres suivis spécifiques : cf PNDS (https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2734080/fr/neurofibromatose-de-type-1)

Seminog et al, BJC, 2015 ; Uusitalo E et al, BJC, 2017, NCCN 2018

Un Projet Personnalisé de Suivi (PPS) remis à chaque patiente détaille le type de surveillance à réaliser

Prise en charge Ovarienne	Annexectomie bilatérale prophylactique recommandée à 45 ans, pouvant être différée à 50 ans (ou plus précocement en fonction de l'histoire familiale)
Prise en charge Mammaire	Il n'y a actuellement pas d'association connue entre une altération délétère de *RAD51C* ou *RAD51D* et une augmentation de risque de cancer du sein. Surveillance dans le cadre du dépistage organisé **ou à adapter à l'histoire familiale**

Pour les modalités de la chirurgie pelvienne, se rapporter à l'annexe (p. 46)

Moretta et al. BDC 2018

Toutes ces prises en charge doivent être validées en RCP dans un centre expert.

Gènes	Prise en charge
DICER 1	<u>Augmentation du risque de tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig et de rhabdomyosarcome embryonnaire du col utérin</u> Echographie abdomino-pelvienne annuelle dès 8-10 ans Surveillance clinique du col utérin
SMARCA4	<u>Augmentation du risque de SCCOHT (small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type)</u> Echographie pelvienne annuelle dès 8-10 ans Discuter en RCP : annexectomie bilatérale prophylactique dès 18-20 ans après préservation de la fertilité (greffe de cortex ovarien contre-indiquée) **Dans ce cas : THM formellement indiqué en raison de la précocité de l'annexectomie**

III: les femmes à risque très élevé de cancer du sein et/ou des ovaires sans prédisposition génétique identifiée

Après analyse de l'histoire familiale en consultation d'oncogénétique :

- ***Score de Claus ≥ 40%***
- ***Boadicea ≥ 20%***

Age de la patiente	Modalités de la surveillance
Moins de 30 ans	**Clinique:** examen mammaire tous les ans à partir de l'âge de 20 ans **Imagerie**: Pas de surveillance par imagerie avant 30 ans * *indication de surveillance plus précoce est retenue quand ATCD familial de cancer du sein avant l'âge de 35 ans: - IRM mammaire +/- échographie mammaire annuelle **- Pas de mammographie chez les indemnes, sauf si IRM suspecte**
de 30 ans - 40 ans	**Clinique:** examen mammaire tous les 6 mois **Imagerie:** bilan annuel : IRM mammaire Mammographie (1 seule incidence oblique externe) +/- échographie mammaire **Option Mastectomie prophylactique recevable si** : BOADICEA ≥ 30% Claus ≥ 40% Toujours en discuter en RCP d'oncogénétique, dans un centre de référence A pondérer en fonction de la balance bénéfice/risque Pour les modalités de la mastectomie prophylactique, se reporter à l'annexe (p.45-46)
Après 40 ans	**Discuter des modalités de surveillance radiologique en RCP d'oncogénétique (poursuite ou non de l'IRM mammaire)**

Envisager poursuite des investigations génétiques dans la famille
Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.43)
Pour les modalités de la mastectomie prophylactique, se reporter à l'annexe (p.44-45)

Prise en charge après cancer du sein des femmes à risque très élevé sans prédisposition identifiée

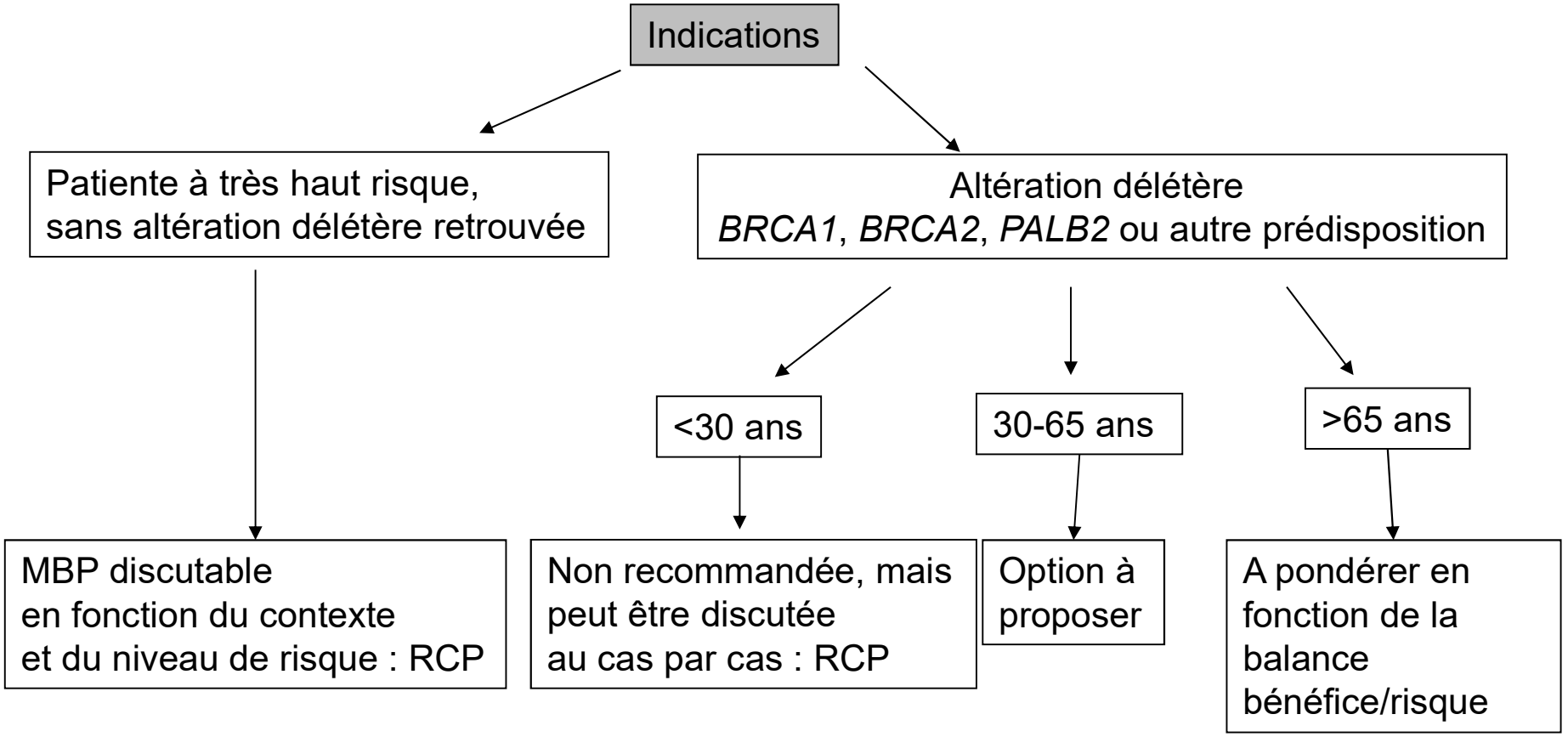
Surveillance radiologique		
ATCD de traitement conservateur uni ou bilatéral	≤ 65 ans	IRM + mammographie bilatérale (2 incidences) +/- échographie mammaire annuelles
	> 65 ans	mammographie (2 incidences) +/- échographie mammaire annuelle
Mastectomie unilatérale (+/- reconstruction)	≤ 65 ans	IRM + mammographie unilatérale (2 incidences) +/- échographie mammaire annuelles
	> 65 ans	mammographie +/- échographie mammaire annuelle
Mastectomie bilatérale Avec ou sans reconstruction		Surveillance par examen clinique seul tous les 6 mois jusqu'à 5 ans puis annuelle (cf. Remagus 2019)

Discussion chirurgie prophylactique mammaire du sein traité (après tumorectomie) et/ou controlatérale recevable

- Le délai entre ces chirurgies (la chirurgie thérapeutique et la chirurgie prophylactique) doit être pondéré en fonction du risque oncologique, et prendre en compte l'âge de la patiente.
- Importance d'une discussion mutidisciplinaire et discussion avec patiente (différencier risque oncologique et risque d'un nouveau cancer controlatéral). Accompagnement psychologique indispensable.

Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.43)
Pour les modalités de la mastectomie prophylactique, se reporter à l'annexe (p.44-45)

En résumé : Mastectomie bilatérale prophylactique (MBP)



La MBP est une option de prise en charge : a priori pas avant l'âge de 30 ans
Pas de bénéfice en survie démontré à ce jour

IV: situation particulière: femmes ayant un cancer du sein < 35 ans , sans prédisposition génétique identifiée (PPA<40% ou Bodicea <20%)

Surveillance radiologique cas index

IRM mammaire associée à la mammographie (2 incidences) +/- échographie mammaire annuelle :
pendant au moins 5 ans après le diagnostic du cancer du sein et jusqu'à 35 ans; à réévaluer tous les 10 ans.

Discussion chirurgie prophylactique mammaire du sein traité (après tumorectomie) et/ou controlatérale

- La chirurgie prophylactique n'est a priori pas une option dans la prise en charge et n'est pas abordée spontanément en consultation
- néanmoins, cette demande peut être recevable du fait du très jeune âge au diagnostic de la patiente (**risque cumulé de cancer du sein controlatéral important et non le risque annuel**)

- Importance d'une discussion multidisciplinaire et discussion avec patiente (différencier risque oncologique et risque d'un nouveau cancer controlatéral), sans urgence. Accompagnement psychologique indispensable.
- Si retenue: le délai entre les chirurgies (la chirurgie thérapeutique et la chirurgie prophylactique) doit être pondéré en fonction du risque oncologique, et prendre en compte l'âge de la patiente. (Cf annexe p.44)

Pour les apparentées au 1ier degré (sœurs, filles)

surveillance radiologique mammaire à débuter 5 ans avant l'âge de diagnostic du cas index par:

- Avant 30 ans: IRM mammaire +/- échographie mammaire annuelle
- 30-35: IRM mammaire + mammographie (1 incidence oblique externe) +/- échographie mammaire annuelle
- 35 ans : mammographie +/- échographie mammaire annuelle

=> modalités de surveillance à rediscuter tous les 10 ans

VI : Prise en charge mammaire d'une femme ayant un antécédent d'irradiation thoracique

Surveillance clinique	Examen annuel - à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation - au plus tôt à 20 ans
Surveillance radiologique annuelle	**IRM mammaire** - à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation - au plus tôt, à 30 ans + **mammographie** (une incidence oblique) à partir de 30 ans +/- échographie mammaire **Sans limite de durée**
Mastectomie prophylactique bilatérale	**Acceptable** dans le contexte d'un antécédent d'irradiation haute dose - En fonction de la dose (> 10 grays) - En fonction de l'âge lors de la radiothérapie (< 30 ans)

Pour les modalités du bilan radiologique, se reporter à l'annexe (p.43)
Pour les modalités de la mastectomie prophylactique, se reporter à l'annexe (p.44-45)

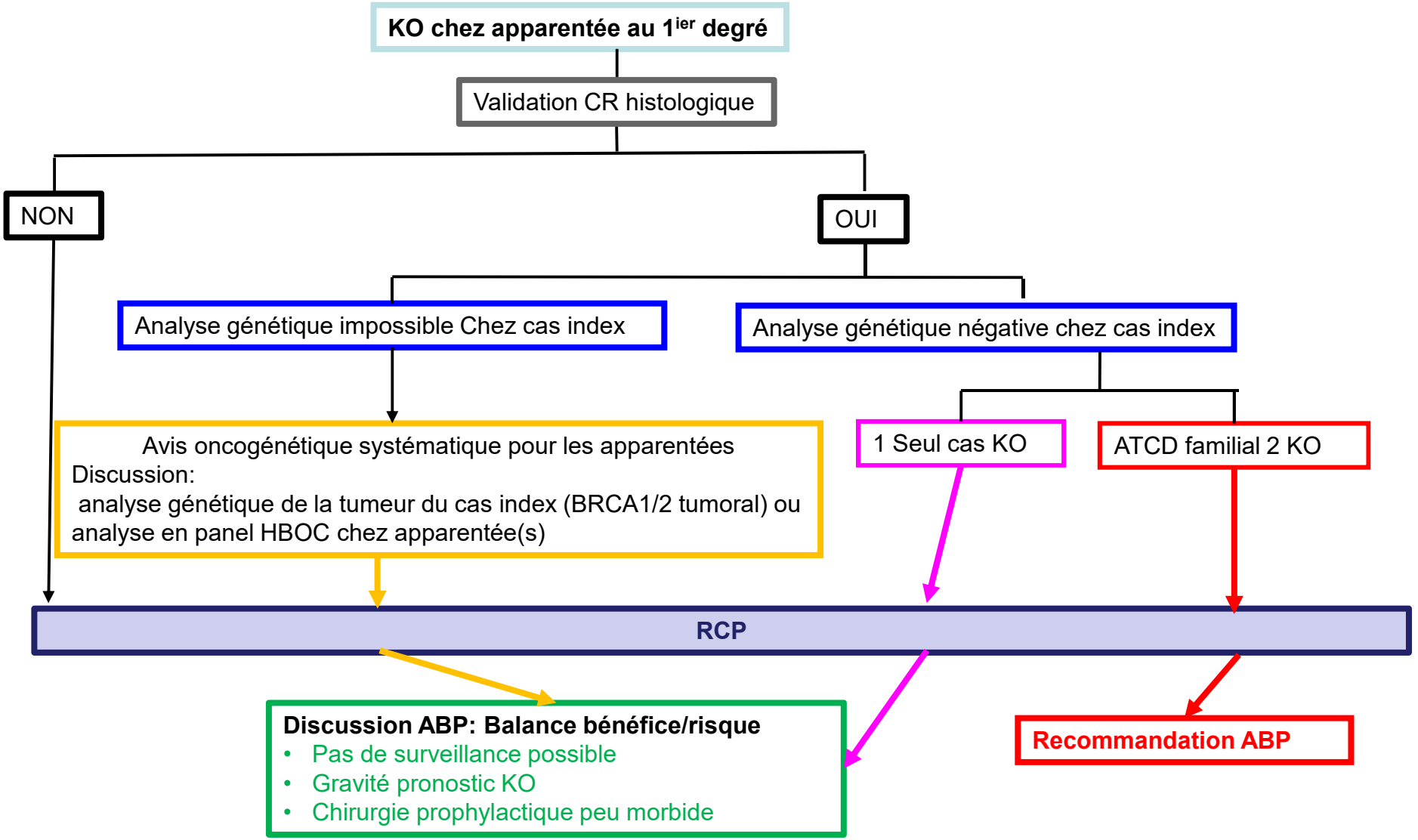
LM.Turcotte et al. JCO 2015; HAS 2014; S. Moskowitz et al. JCO 2014; B. Travis et al. JNCI 2005;D. Inskip et al. JCO 2009

Si irradiation haute dose entre 30 et 40 ans	
Surveillance clinique	Examen annuel dès la fin de l'irradiation
Surveillance radiologique annuelle	**Absence d'indication de l'IRM mammaire** **Mammographie** (2 incidences) à partir de 30 ans +/- échographie mammaire **Sans limite de durée**
Mastectomie prophylactique bilatérale	**Non recevable dans ce contexte**

LM.Turcotte et al. JCO 2015; HAS 2014; S. Moskowitz et al. JCO 2014; B. Travis et al. JNCI 2005;D. Inskip et al. JCO 2009

VI : Prise en charge d'une apparentée d'une femme ayant eu un cancer de l'ovaire sans prédisposition génétique identifiée

Prise en charge apparentées 1ier degré d'une femme ayant eu un KO



Prendre en compte :

- L'histoire familiale:
  - **KO** : âge au diagnostic,
    type histologique du cancer de l'ovaire (ne concerne que les tumeurs épithéliales)
    analyse génétique : constitutionnelle en panel et tumorale
  - Autres ATCDs familiaux de cancers (ex: KS : âges au diagnostics, histologie…)
- L'apparentée vue en consultation d'oncogénétique (âge, comorbidités)

CAR

- Peu d'estimations du risque de KO pour les apparentées (Jervis J Med Genet 2014)
- Pas de surveillance ovarienne possible et efficace
- Gravité du pronostic d'un cancer de l'ovaire
- Chirurgie de prévention à morbidité faible
- Discussion médicale partagée avec la patiente: balance bénéfice/risque

Annexes

Modalités du suivi radiologique mammaire annuel

Concernant l'imagerie annuelle *
Vérifier l'absence de contre-indication (attention aux expandeurs). En cas de contre-indication, faire mammographie deux incidences et discuter de l'usage ponctuel de l'angio-mammographie en cas d'anomalies à explorer.
L'IRM est réalisée en premier (examen le plus sensible), suivie de la mammographie +/- échographie mammaire.
L'IRM doit idéalement être programmée en 1ère partie de cycle (si possible la 2ième semaine). L'IRM mammaire sera réalisée jusqu'à 65 ans (la poursuite de l'IRM peut se discuter si la densité mammaire est élevée : type C ou D ou dans les cas particuliers détaillés dans les diapos spécifiques ; ex CDH1)
Pour la mammographie annuelle, **une seule incidence (oblique externe)** par sein est réalisée chez les indemnes. **La tomosynthèse n'est pas indiquée dans ce suivi, tant que l'IRM mammaire est faite.**
<u>Critères à respecter par la structure réalisant le bilan radiologique:</u> - Réaliser si possible l'ensemble des examens (IRM, mammographie +/- échographie) **dans une même structure** - Sur une période n'excédant pas 2 mois - Possibilité de réaliser au sein de la structure des prélèvements sous échographie au minimum - Circuit de prélèvements sous IRM établi - **Un Compte- Rendu de synthèse de l'ensemble des examens d'imagerie avec classification Bi-Rads de l'ACR pour chaque sein doit être réalisé**

NB 1:Si un nodule mammaire est palpé dans l'intervalle des bilans d'imagerie annuelle, prescription d'une échographie mammaire en 1ère intention

*** Décret n°2016-1185 du 30 août 2016 : exonération du ticket modérateur pour ces examens (demande faite par l'oncogénéticien)**

Parcours FAR

1) Consultation en centre spécialisé avec un gynécologue FAR ou l'onco-généticien,
information sur les bénéfices (après avoir refait le point sur le risque théorique de cancer à l'âge de la patiente), les risques, les séquelles, les résultats esthétiques, les inconvénients, les complications, alternative possible : poursuite de la surveillance

Délai de réflexion minimum (4 à 6 mois), la réalisation de cette chirurgie n'a jamais de caractère d'urgence

2) 1ère consultation avec le chirurgien
Arrêt strict du tabac avant d'envisager cette chirurgie

3) Consultation avec la psychologue
Consultation auprès d'un psychiatre ou psychologue sensibilisé à l'oncogénétique recommandée chez la patiente

4) Validation en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire d'oncogénétique

5) 2ème consultation avec le chirurgien: date opératoire à fixer,
Le dernier bilan mammaire complet (IRM mammaire, mammographie +/- échographie mammaire) doit dater de moins de 6 mois

Le partenaire peut être associé aux différentes étapes

Technique chirurgicale

- Chirurgien plasticien entrainé, dans un centre expert multidisciplinaire où toutes les techniques de reconstruction peuvent être proposées

- Si seins ptosés ou volumineux : favoriser une chirurgie en 2 temps :
  - réduction du volume mammaire
  - à distance : mastectomie avec reconstruction mammaire immédiate (réduction du taux de complications)

  En cas d'antécédent personnel de cancer du sein: bilan d'extension à discuter en RCP
- Mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM
- Evaluation péri-opératoire de la PAM avec un prélèvement retro-PAM doit être réalisé pour étude histologique définitive
- Pas d'indication à réaliser un prélèvement du ganglion sentinelle

- Reconstruction immédiate ou différée, ou sans reconstruction, en fonction du choix de la patiente
- Techniques de reconstruction mammaire: pose d'implants ou par lambeau, le plus souvent libre avec épargne musculaire afin de limiter les conséquences fonctionnelles (techniques en fonction de la morphologie et des antécédents de la patientes: bénéfice /risque en regard des comorbidités)

- La patiente doit être informée que la réalisation complète d'une reconstruction nécessitera très souvent plusieurs temps opératoires

Techniques: Cf REMAGUS 2019 ; chirurgie plastique et reconstructrice

Annexectomie bilatérale prophylactique

Avant l'annexectomie prophylactique	
Indication	Doit être validée en réunion de concertation multidisciplinaire FAR. L'hystérectomie systématique est non recommandée, mais elle peut être discutée au cas par cas en fonction des pathologies associées
Information de la patiente	Sur les avantages, inconvénients, limites (risque résiduel de cancer du péritoine) et conséquences hormonales
Consultation auprès d'un psychiatre ou psychologue	Consultation dans l'équipe de psycho-oncologie ou par un psychologue ou psychiatre sensibilisé à l'oncogénétique conseillée chez les femmes non ménopausée, et proposée pour l'ensemble des femmes.
Bilan avant annexectomie	Echo pelvienne endo-vaginale normale de moins de 3 mois + dosage de CA125
Respect d'un délai de réflexion	

Technique chirurgicale
▪ Annexectomie bilatérale par laparoscopie ▪Extraction systématiquement réalisée sous la protection d'un sac endoscopique (risque de cancers occultes) ▪ Exploration du péritoine systématique et complète, les prélèvements péritonéaux systématiques ne sont pas recommandés en l'absence d'anomalie macroscopique, toute constatation d'un épanchement péritonéal en début d'intervention doit faire l'objet d'un prélèvement pour étude cytologique. ▪ Pièce opératoire doit faire l'objet d'un protocole d'étude histologique exhaustif (inclusion en totalité des pièces opératoire selon le protocole SEE-FIM) ▪En cas de découverte d'un cancer de l'ovaire occulte, ré-intervention à programmer rapidement suivant la première intervention.

Surveillance après annexectomie prophylactique	
Surveillance clinique	suivi habituel en cas de conservation utérine
Imagerie	aucune imagerie systématique recommandée

Les nouveautés par rapport au référentiel FAR 2013

- Nouveau panel de gènes HBOC : 13 gènes analysés pour le panel sein/ovaire.
- *BRCA1/BRCA2* : arrêt de l'échographie pelvienne endo-vaginale annuelle systématique
- Indication d'annexectomie bilatérale prophylactique pour *BRCA1* et *BRCA2* dès 40 ans, et pour BRCA2 pouvant être différée à 45 ans.
- Indication d'une annexectomie bilatérale prophylactique à 50 ans (55 ans au plus tard) car identification d'un risque modéré de cancer de l'ovaire pour *PALB2* après 60 ans.
- Le bilan mammaire FAR annuel chez les patientes indemnes : IRM mammaire, mammographie (une seule incidence oblique externe et non pas 2, pas de tomosynthèse dans ce contexte) +/-échographie mammaire
- Arrêt de l'IRM mammaire après 65 ans chez les patientes FAR.
- Absence d'indication de continuer les IRM mammaires et les mammographies après mastectomie prophylactique, l'échographie mammaire est à prescrire au cas par cas.
- Modification des indications de consultations d'onco-génétique en urgence ou dans un délai classique (cf liste des indications, p.5-6)

Pour toutes questions:
Une demande d'avis peut être adressées aux équipes d'oncogénétique *-Site Paris : Secrétariat de Génétique, Suivi clinique « Femmes à risque », Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75248 PARIS CEDEX 05* *Tel : 01.44.32.41.17 ou 01.44.32.46.94* *-Site Saint Cloud : Secrétariat de Génétique, Institut Curie, Hôpital René Huguenin, 35 rue Dailly, 92210 Saint-Cloud* *Tel : 01.47.11.18.67 ou 01.47.11.15.58* *-Gustave Roussy : Secrétariat d'oncogénétique, Gustave Roussy , 114 rue Edouard Vaillant, 94800 Villejuif* *Tel : 01.42.11.51.78. ou 01.42.11.42.11 poste 3556 ou 3214.*