

Colloque des réseaux de suivi SAR-APHP et PRED-IdF labellisés par l'INCa

LUNDI 29 MAI 2017

à l'Amphi Milian

de 9h à 18h

Quadrilatère historique de l'hôpital Saint-Louis

Prise en charge de l'homme muté BRCA2



**Dr Raphaële Renard-Penna, Dr Géraldine Cancel-Tassin,
Pr Olivier Cussenot**

Modération : Pr Stéphane Culline - Pr Pierre Mongiat-Artus

Enjeux du Cancer de la Prostate

- ❑ **Détection précoce** / Dépistage
- ❑ Identification des formes **localisées indolentes**
- ❑ Augmentation de la **survie des formes métastatiques** (SC et RC)

Pour l'instant :

→ Recherche sur les bio-marqueurs **≠ décision clinique**

Gènes de réparation (BRCA2++) :

→ **Impliqués potentiellement dans la réponse aux 3 questions**

Gènes de réparation

- ❑ mut-germ : **fdr indépendant de mortalité et de mortalité précoce**

Na R 2017 EurUrol; Castro E 2013 JCO

- ❑ mut-germ : **11,8% CSPCm**

Pritchard C 2016 NEJM

- ❑ mut-som : **23% CPRCm**

Robinson D 2015 Cell

- ❑ mut-germ et som : prédictives de réponse à iPARP et Platine

Mateo J 2015 NEJM

→ Questions ...

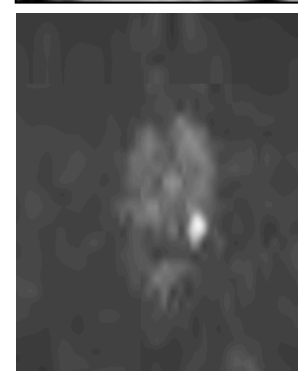
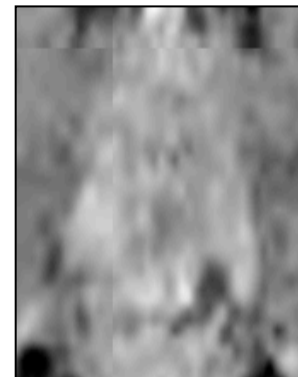
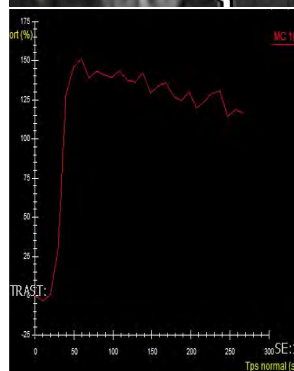
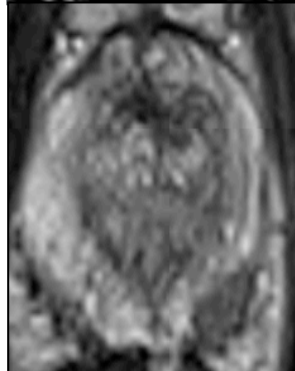
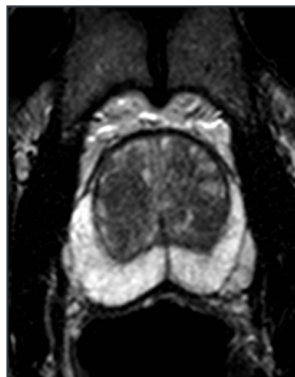
Questions

- ❑ **Quelle est la place de la recherche de mut-germinales et l'indication de dépistage dans ce groupe à haut risque ?**
- ❑ **Quelle est la place de la recherche de mut-somatiques des CPSCm pour un traitement adjuvant « individualisé » à la castration ?**
- ❑ **Quelle est la place de la recherche de mut-somatiques des CPRCm pour un traitement « individualisé » ?**
- ❑ **Quelles sont les places respectives, face à l'affluence des demandes,**
 - **des plates-formes de génomique constitutionnelles /somatiques**
 - **des généticiens / des oncologues**

IRM Prostatique

IRM anatomique et fonctionnelle : Imagerie de référence

Outils	Propriétés
TIW et T2W	Anatomie, densité tissulaire, fibrose
Diffusion (DWI)	Densité cellulaire, nécrose, perfusion
Perfusion (DCE-MRI)	Flux sanguin, et perméabilité vasculaire



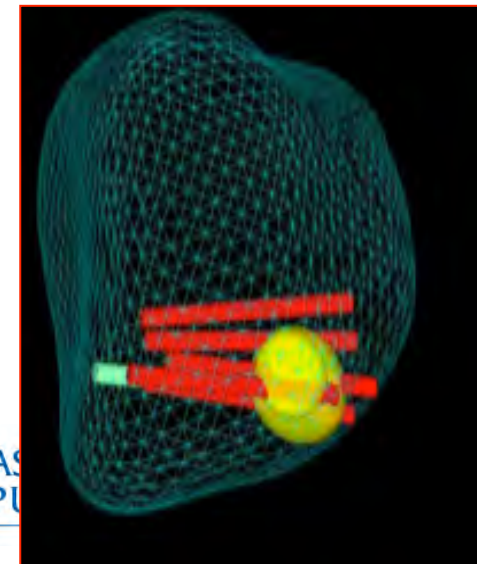
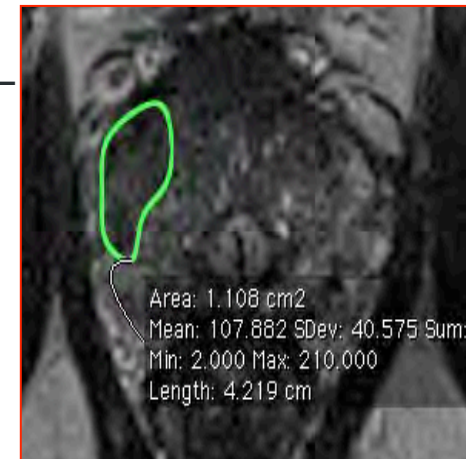
IRM prostatique- détection: performance

	MP-MRI, % (95% CI)	TRUS-biopsy, % [95% CI]	Test ratio* [95% CI]	p value
Primary definition (Gleason score $\geq 4+3$ or cancer core length ≥ 6 mm), prevalence of clinically significant cancer 230 (40%, 36–44%)				
Sensitivity test	93 (88–96)	48 (42–55)	0.52 (0.45–0.60)	p<0.0001
Specificity test	41 (36–46)	96 (94–98)	2.34 (2.08–2.68)	p<0.0001
PPV	51 (46–56)	90 (83–94)	8.2 (4.7–14.3)	p<0.0001
NPV	89 (83–94)	74 (69–78)	0.34 (0.21–0.55)	p<0.0001
Secondary definition (Gleason score $\geq 3+4$ or cancer core length ≥ 4 mm), prevalence of clinically significant cancer 331 (57%, 53–62%)				
Sensitivity test	87 (83–90)	60 (55–65)	0.69 (0.64–0.76)	p<0.0001
Specificity test	47 (40–53)	98 (96–100)	2.11 (1.85–2.41)	p<0.0001
PPV	69 (64–73)	98 (95–100)	22.7 (8.6–59.9)	p<0.0001
NPV	72 (65–79)	65 (60–70)	0.70 (0.52–0.96)	p=0.025
Any Gleason score 7 ($\geq 3+4$), prevalence of clinically significant cancer 308 (53%, 49–58%)				
Sensitivity test	88 (84–91)	48 (43–54)	0.55 (0.49–0.62)	p<0.0001
Specificity test	45 (39–51)	99 (97–100)	2.22 (1.94–2.53)	p<0.0001
PPV	65 (60–69)	99 (95–100)	40.8 (10.2–162.8)	p<0.0001
NPV	76 (69–82)	63 (58–67)	0.53 (0.38–0.73)	p<0.0001

■ Systematic review , 15 études

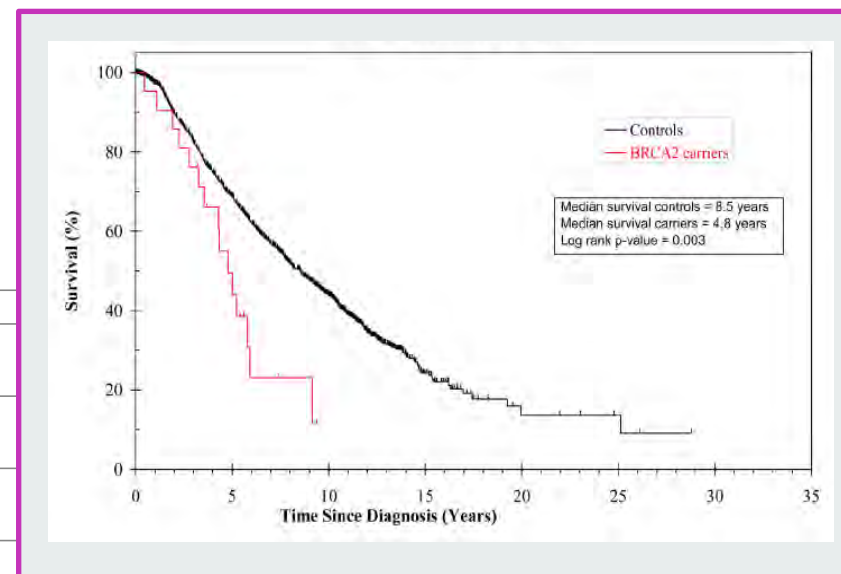
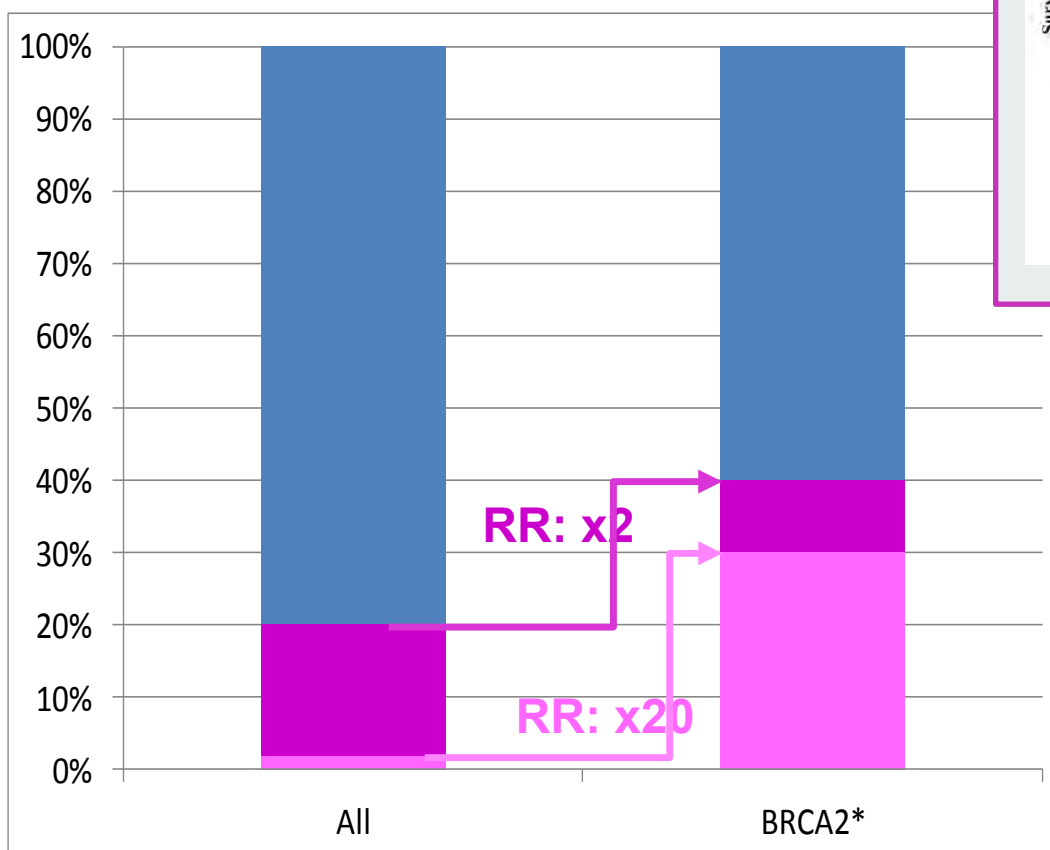
■ Standard Biopsy vs Targeted Biopsy TRUS/ MR fusion

- ▶ Targeted Bopsy détectent une médiane de 9.1% (range:5–16.2%) de CaP significatifs additionnels non dg par Standard Biopsy seules
- ▶ Standard Bopsy détectent une médiane de 2.1% (range: 0–12.4%) de CaP significatifs additionnels non diagnostiqués par Targeted Biopsy
- ▶ Différence absolue du taux de détection: médian de 6.8% (range: 0.9–41.4%), **TOUJOURS en faveur de Targeted Biopsy**



Génétique du Cancer de la Prostate

Risque de CaP et de décès spécifique chez les mutés BRCA2

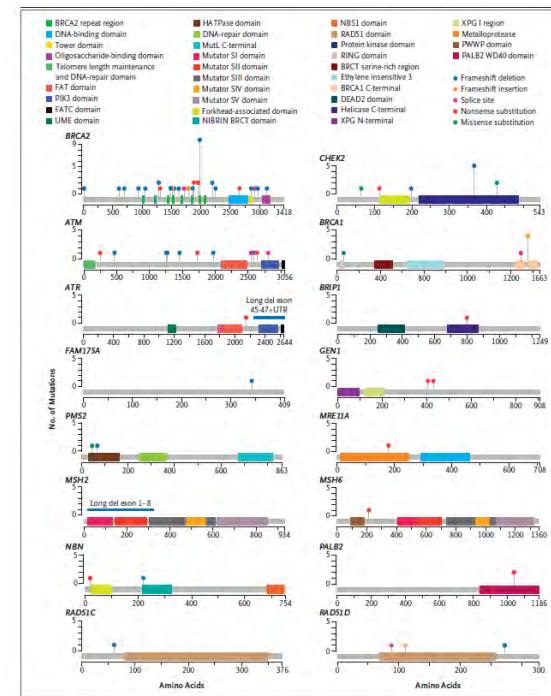
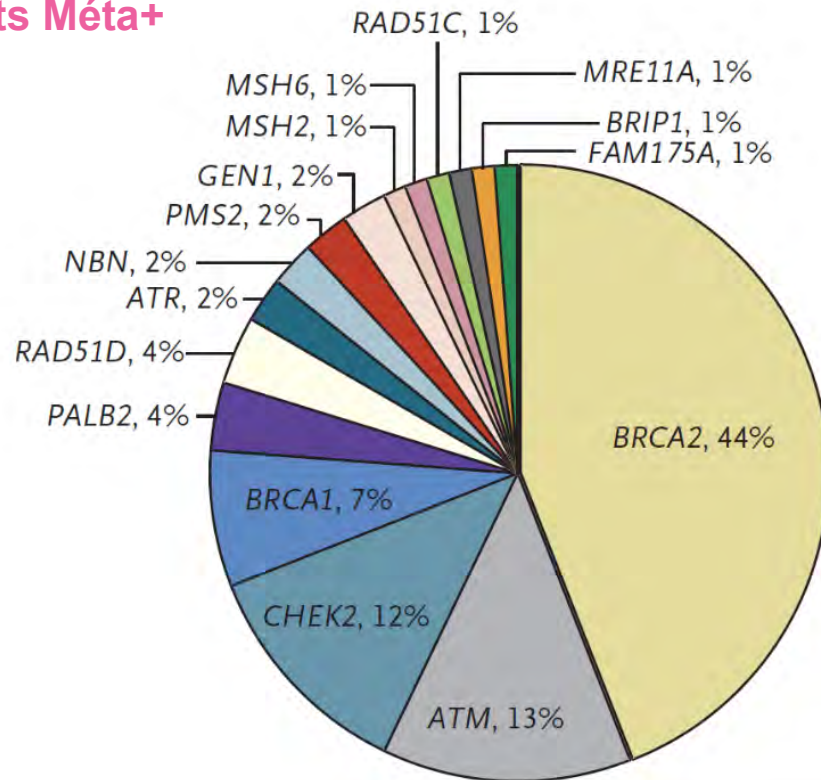


Risque de développer un CaP

Risque de Décès par CaP

Mutations des gènes de réparation de l'ADN chez CaP M+

Patients Méta+



11,8 % chez patients Métastatiques
4,6 % chez patients avec CaP localisé

Cancer de la Prostate Héréditaire

Pour qui rechercher une mutation germinale BRCA2 chez ♂

Candidats:

♂ avec un CaP & une histoire familiale* Ca Seins/ovaires

♂ avec Ca sein <70 ans

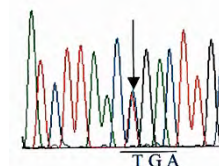
♂ <65 ans avec CaP métastatique justifiant d'une chimiothérapie
& signature HRD +

♂ <55 ans avec CaP de score de Gleason >7 ou histoire familiale* de CaP
& signature HRD +



Diagnostic pré-symptomatique des apparentés

Inherited susceptibility to PCa Risk classification & Genetic testing



Risk	Phenotypes	Genetic testing
High	<p>Carter/Cussenot criteria Early onset/high grade (<55yo/>Gleason 7) Familial or individual history of various Cancers (>3)</p>	<p>BRCA2 (Risk NGS panel) HOXB13^(G84E) 8q24* MSH2 si HNPCC (1% 77-SNPs panel)</p>
Moderate	<p>Familial history Without criteria of High Risk PSA >1ng/ml <50 yo African descent</p>	<p>(BRCA1) (10% 77-SNPs panel)</p>
Low	<p>Late onset (>70 ans) No High or Moderate risk criteria</p>	No

Prise en charge clinique et moléculaire des hommes à haut risque génétique de cancer de prostate

Primary objective

To study the modulation of the individual risk of men at high genetic risk of PCa with the common polymorphisms associated with the overall PCa risk, in order to distinguish the men, at higher risk of aggressive PCa, who will benefit most of a dedicated screening.

Secondary objectives

To define the most appropriate screening procedure for the management of high risk PCa men using new biomarkers (*phi*, 4KScore, urine markers: PCA3/TMPRSS2-ERG) and the most recent imaging technologies (3 Tesla multiparametric MRI & fusion image for targeted biopsies) developed & approved for the diagnosis of presymptomatic PCa.

Figure 1A: Unaffected men at high genetic risk of PCa

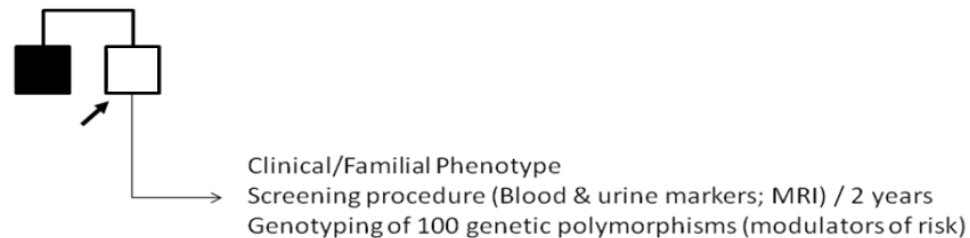
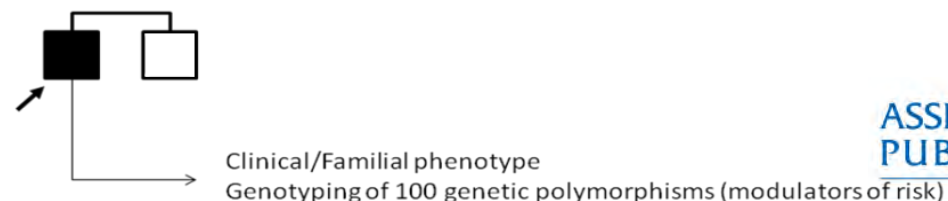
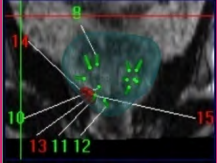


Figure 1B: Affected men carriers of high risk phenotypes or deleterious mutations



Inherited susceptibility to PCa

Risk classification & Early diagnosis

Risk	Phenotypes	Genotypes	Early diagnosis
High	<p>Carter/Cussenot criteria Early onset/high grade (<55yo/>Gleason 7) Familial or individual history of various cancers (>3)</p>	<p>BRCA2 HOXB13^(G84E) OR CASC19 MSH2 (1% 167-SNPs panel)</p>	 <p>Multiparametric MRI 40-65 ans /2-3 ans</p>
Moderate	<p>Familial history without criteria of High Risk PSA >1ng/ml <50 yo</p>	<p>OR BRCA1 10% 167- SNPs panel</p>	<p>PSAD & Kinetic (Multiparametric MRI) 50-70 ans /2-3 ans</p>
Low	No High or Moderate risk criteria	No	?