

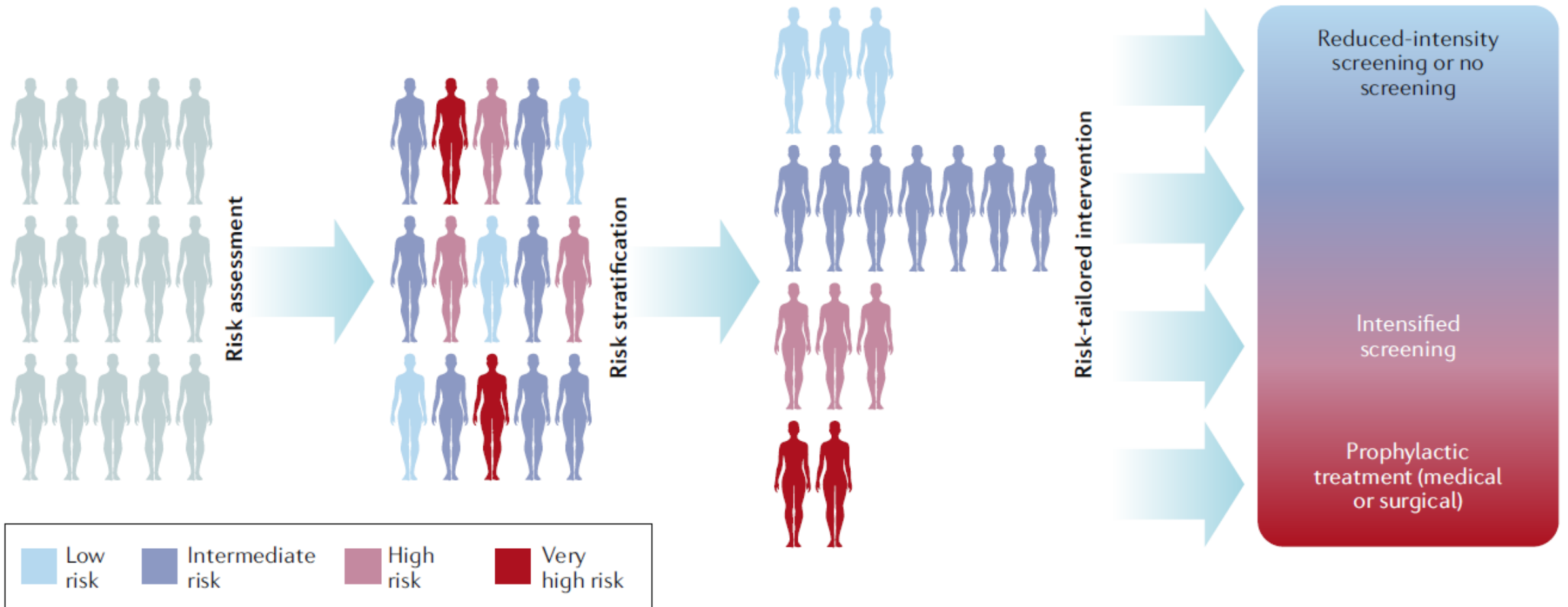
Dépistage du cancer du sein sur base individuelle

Dr Lucie Véron, Gustave Roussy, Villejuif (France)

Pas de conflits d'intérêt



Dépistage stratifié ?



Plan

1/ Ce qui existe déjà en termes de dépistage individuel du cancer du sein

2/ Le futur : étude MyPeBS

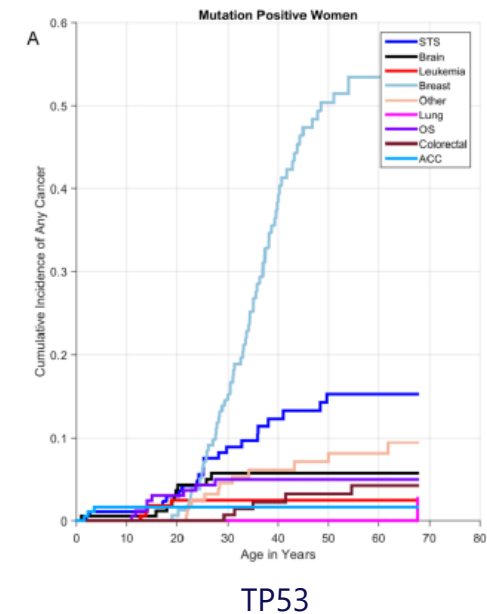
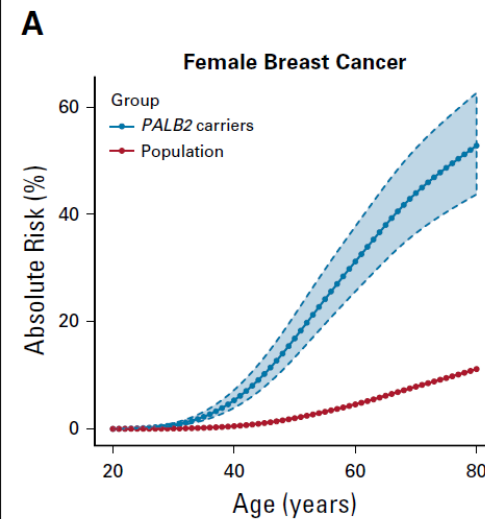
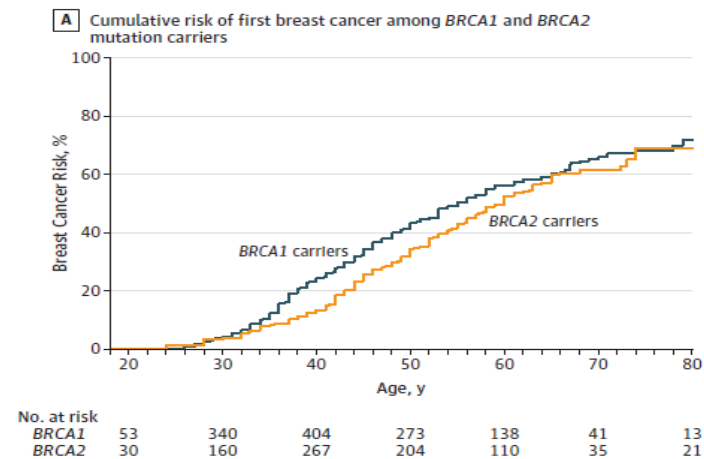
3/ Exemple d'intégration du dépistage individuel du cancer du sein dans une démarche globale de prévention : le programme Interception



Le dépistage individuel du cancer du sein existe déjà depuis de nombreuses années

→ Pour les femmes à très haut risque de cancer du sein

- En cas de prédisposition génétique au cancer du sein (BRCA1/2, PALB2, TP53, PTEN, CDH1)
- Dépistage basé essentiellement sur l'IRM mammaire +/- mammographie



Exemple de dépistage individuel du cancer du sein en cas de VP BRCA

Table 1. Expert recommendations for screening *BRCA* mutation carriers for breast cancer.

Organization	Annual MRI	Annual Mammography	Screening Ultrasound	Other
NCCN [18] 2023 (U.S.)	Aged 25–75	(with consideration of tomosynthesis) Aged 30–75 Aged 25-75 if MRI not possible	Not recommended	Breast awareness aged 18+ Semi-annual CBE aged 25+
NICE [17] 2019 (U.K.)	Aged 30–49 Aged 50–69 only if mammo-graphically dense breasts	Aged 40–69	Aged 30–49 if MRI not possible	Breast awareness

ESMO 2023 (!)

- BRCA1 : IRM tous les 6 mois à partir de 30 ans ou 5 ans avant l'âge le plus jeune au diagnostic ou IRM annuel avec écho+/- mammo tous les 6 mois entre 30 et 39 ans et IRM annuelle avec mammo+/- écho tous les 6 mois à partir de 40 ans
- BRCA2 : IRM annuelle à partir de 30 ans ou 5 ans avant l'âge le plus jeune au diagnostic



Irradiation thoracique avant l'âge de 25-30 ans

- Examen clinique 8 ans après la RT + IRM mammaire annuelle mais pas avant 25 ans
- Rajout mammographie à partir de 30 ans

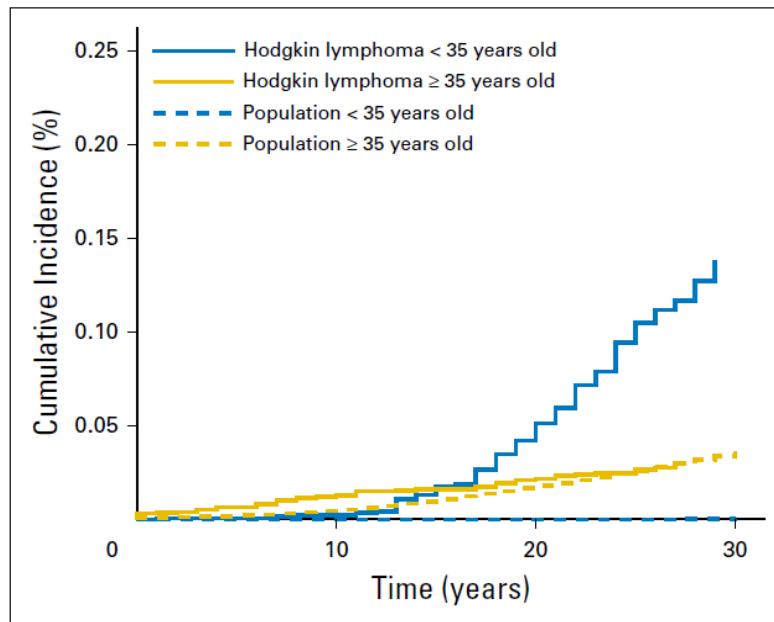


Fig 1. Cumulative incidence of breast cancer in female survivors of Hodgkin lymphoma, by age at Hodgkin lymphoma diagnosis, with death treated as a competing risk. The solid blue line represents women diagnosed with Hodgkin

Cancer Site	No.	< 35 Years Old		
		SIR (95% CI)	AER	30-Year Cumulative Incidence (95% CI)
Male				
Cancer overall	183	4.26 (3.68 to 4.92)†	47	13.9 (11.6 to 16.4)
Colorectum	18	4.07 (2.57 to 6.46)†	4	1.4 (0.7 to 2.3)
Lung	19	6.16 (3.93 to 9.66)†	5	2.0 (1.1 to 3.3)
Breast	1	12.60 (1.78 to 89.43)‡	0.3	0.1 (0 to 0.6)
SCC (skin)	8	5.89 (2.94 to 11.77)†	2	0.5 (0.2 to 1.1)
Non-Hodgkin lymphoma	33	15.9 (11.28 to 22.32)†	10	2.9 (1.9 to 4.2)
Leukemia	19	12.15 (7.75 to 19.05)†	5	1.5 (0.8 to 2.3)
Female				
Cancer overall	188	4.61 (3.99 to 5.32)†	64	24.5 (21.0 to 28.2)
Colorectum	4	1.31 (0.49 to 3.48)	0.4	0.6 (0.2 to 1.7)
Lung	20	8.84 (5.70 to 13.70)†	7	2.6 (1.40 to 4.40)
Breast	96	6.00 (4.91 to 7.33)†	34	13.8 (11.1 to 16.9)
SCC (skin)	5	6.37 (2.65 to 15.31)†	2	0.1 (0.0 to 1.6)
Non-Hodgkin lymphoma	7	6.23 (2.96 to 13.04)†	3	0.8 (0.3 to 1.9)
Leukemia	9	10.36 (5.39 to 19.92)†	3	0.6 (0.2 to 1.2)



Table 2: Performance of Screening Breast MRI

Performance Metric	<i>BRCA/Chest</i>				
	Radiation	Personal History	High-Risk Lesion	Family History	Total
AIR (%)	11 [8, 13] (64/607)	6 [6, 7] (182/2835)	9 [7, 13] (39/414)	10 [9, 12] (133/1314)	8 [7, 9] (418/5170)
Biopsy rate (%)*	6 [4, 8] (37/607)	3 [2, 4] (81/2834)	3 [2, 6] (14/414)	5 [4, 6] (67/1314)	4 [3, 4] (199/5169)
CDR (per 1000 examinations)	26 [16, 43] (16/607)	12 [9, 17] (35/2835)	15 [7, 32] (6/414)	8 [4, 14] (10/1314)	13 [10, 16] (67/5170)
PPV ₁ (%)	25 [16, 37] (16/64)	19 [14, 25] (35/182)	15 [7, 30] (6/39)	8 [4, 13] (10/133)	16 [13, 20] (67/418)
PPV ₂ (%)*	41 [26, 56] (15/37)	36 [26, 46] (29/81)	36 [17, 60] (5/14)	13 [7, 24] (9/67)	29 [23, 36] (58/199)
PPV ₃ (%)*	41 [26, 56] (15/37)	41 [31, 52] (29/71)	36 [17, 60] (5/14)	14 [8, 25] (9/63)	31 [25, 38] (58/185)
Sensitivity (%)	84 [61, 95] (16/19)	88 [73, 95] (35/40)	75 [38, 94] (6/8)	77 [48, 92] (10/13)	84 [74, 90] (67/80)
Specificity (%)	92 [89, 94] (540/588)	95 [94, 96] (2648/2795)	92 [89, 94] (373/406)	91 [89, 92] (1178/1301)	93 [92, 94] (4739/5090)

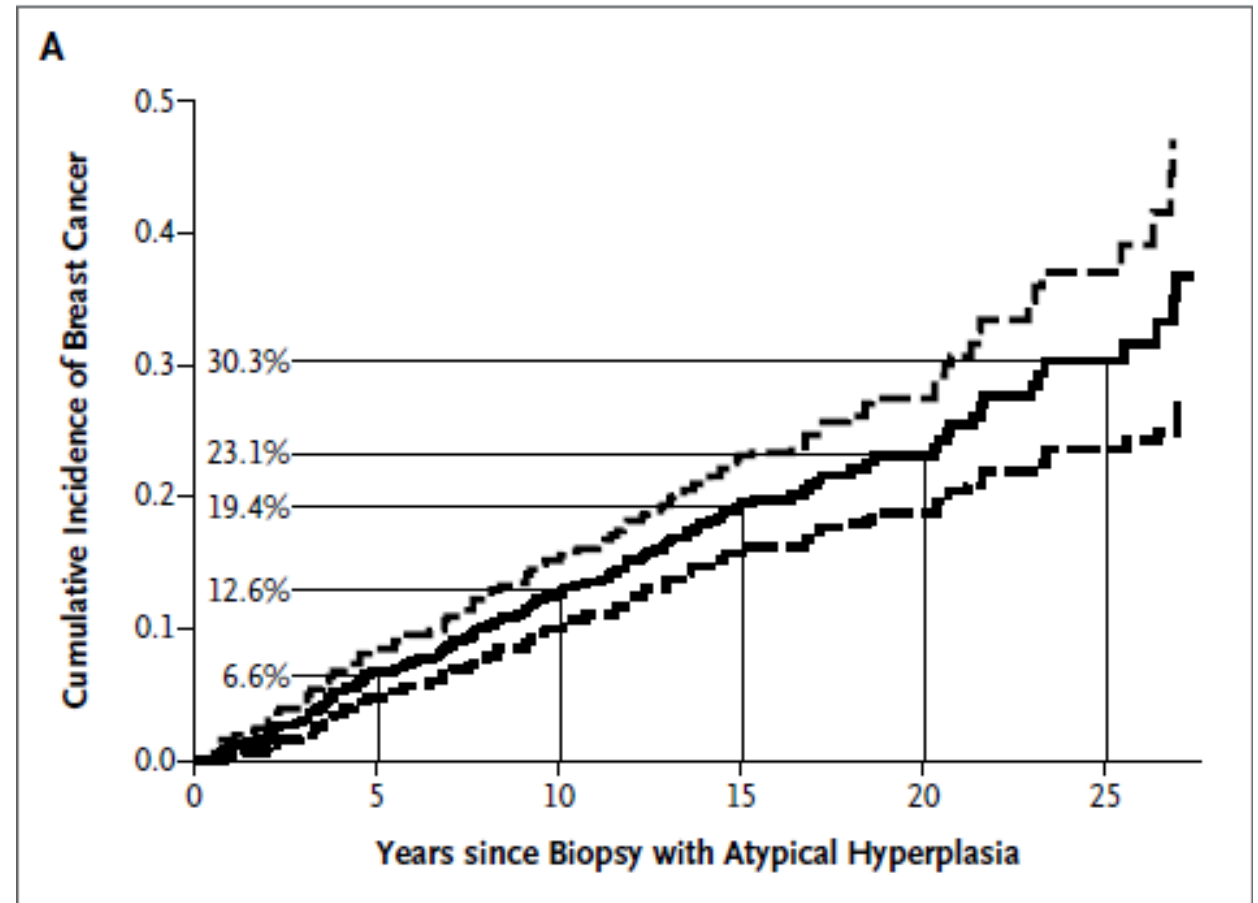
Note.—Numbers in brackets are 95% confidence intervals, and numbers in parentheses are raw data. Biopsy rate is the percentage of examinations with final BI-RADS category 4 or 5. AIR = abnormal interpretation rate (initial Breast Imaging Reporting and Data System [BI-RADS] category 0, 3, 4, or 5), CDR = cancer detection rate, PPV₁ = positive predictive value of positive screening examinations, PPV₂ = positive predictive value of biopsies recommended, PPV₃ = positive predictive value of biopsies performed.



Lésions atypiques du sein

Mammographies annuelles (pas avant 30 ans)

Considérer IRM mammaire ? (NCCN)



+1-2%/an, RR ~4



Comment évaluer le risque (hors situations précédentes) ?

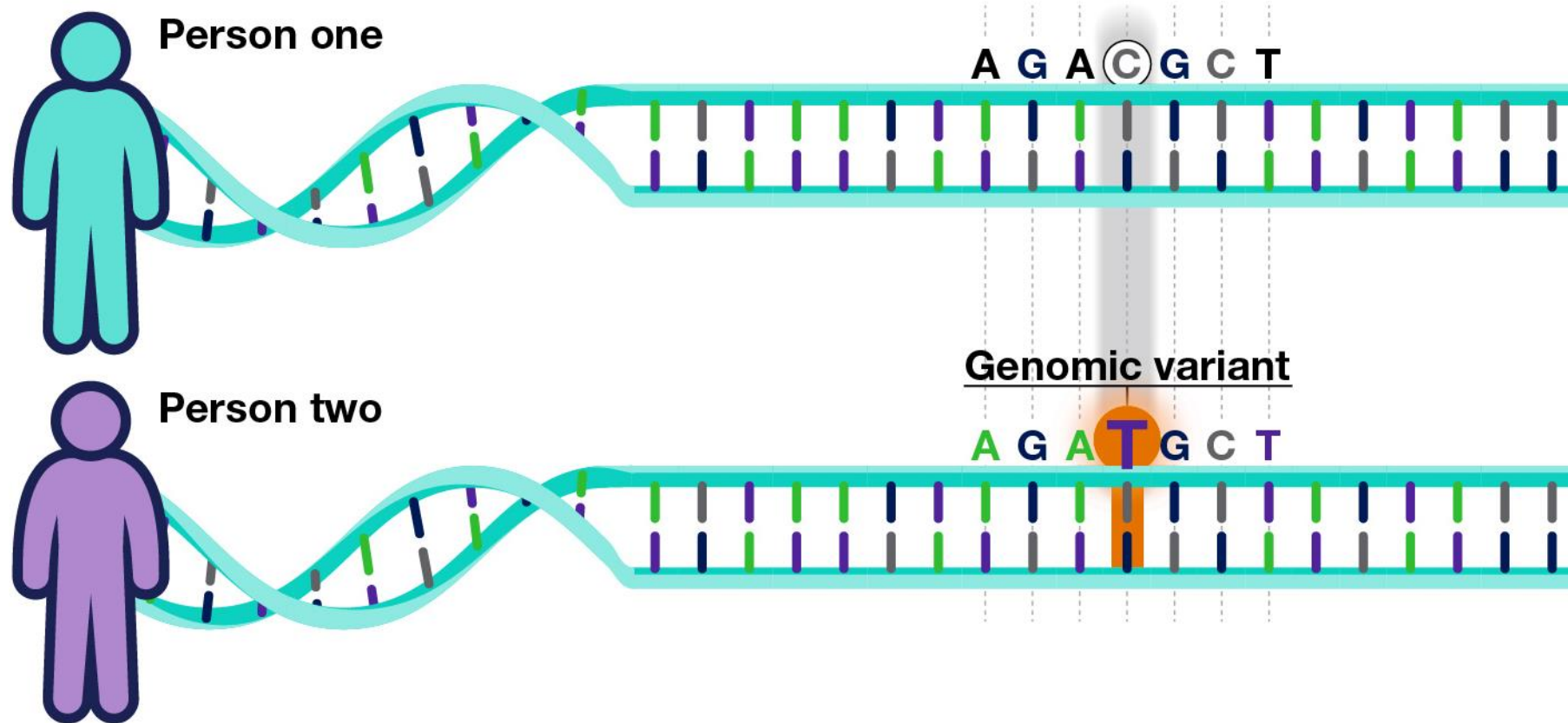
- En prenant en compte les facteurs de risque et protecteurs de cancer du sein
- Grâce à des scores composites validés

Modèle (non exhaustif)	Facteurs reproductifs et lifestyle	Histoire familiale	Pays Ethnie	Lésions bénignes du sein	Densité mammographique
BCSC (9-11)	✓	✓	✓	✓	✓
iCARE (7, 12)	✓	✓	✓	✓	✓
IBIS (Tyrer-Cuzick) (1-8, 19)	✓	✓	X	✓	✓
BOADICEA (14-18)	✓	✓	✓	X	✓

1. Van Veen Jama Oncol 2018, 2. Evans Cancer genet 2017, 3. Evans BCRT 2019; 4. Cuzick JCO 2017; 5. Brentnall IJC 2020; 6. Dite, CEBP 2016, 7. Choudhury JNCI 2020 8. Terry TLO 2019; 9. Tice BCRT 2019; 10. McCarthy JNCI 2019; 11. Shieh 2016; 12. Choudhury Plos One 2020 and JNCI 2020 Icare + 313 SNPs 13. Hughes JCO precision oncology 2020 14. Lakeman Genet Med 2020 15. Lee genet Med 2018 16. Antoniou et al JBC 2008, 17. Lee Genet Med 2016 18. Ming BJC 2020 19. Brentnall Sat Sciences 2020



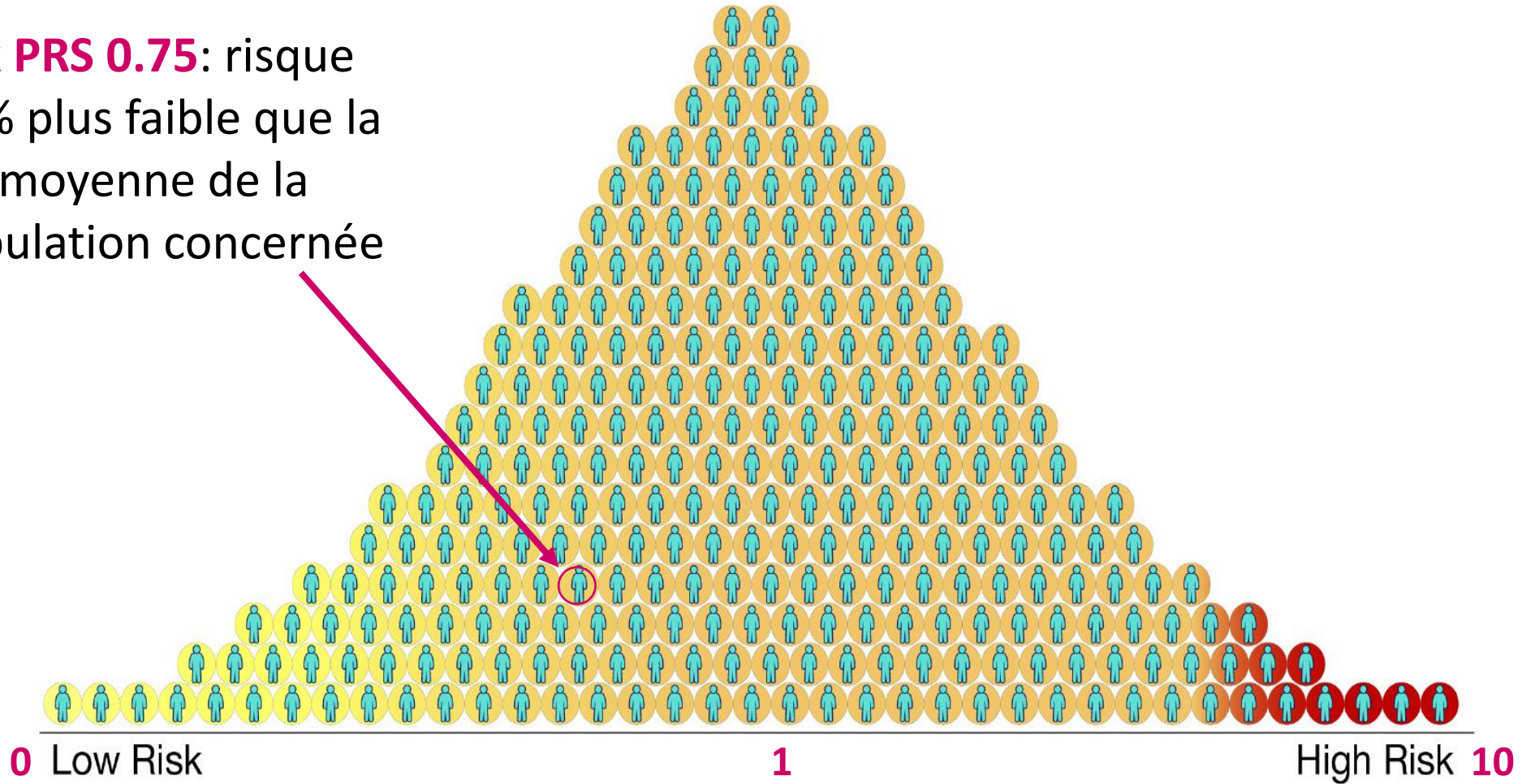
Un SNP (Single Nucleotide Polymorphism) est une variation (**polymorphisme**) d'une seule paire de bases de l'ADN du génome, par rapport aux autres individus d'une même espèce.





Un score de polymorphismes (PRS) donne un risque relatif pour une maladie donnée

Ex PRS 0.75: risque 25% plus faible que la moyenne de la population concernée





Scores de risque incluant un PRS

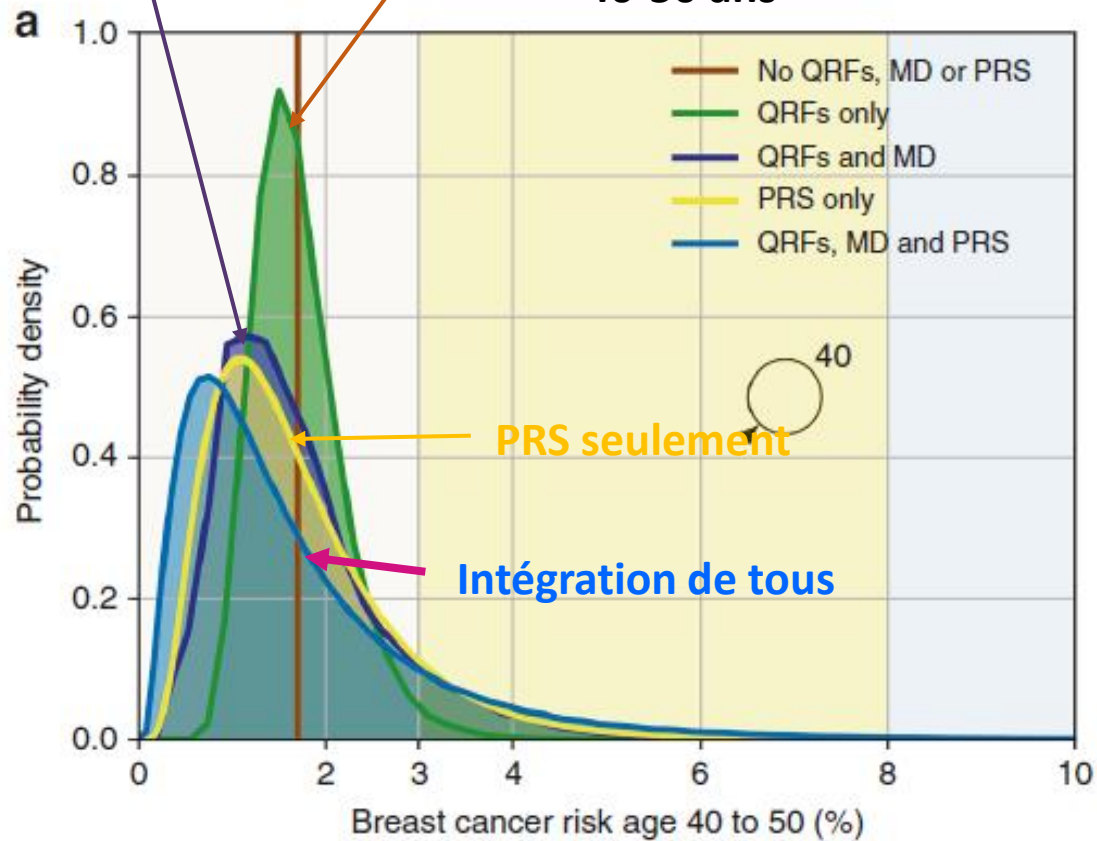
Les SNPS améliorent la discrimination des scores de risque dans tous les modèles de risque



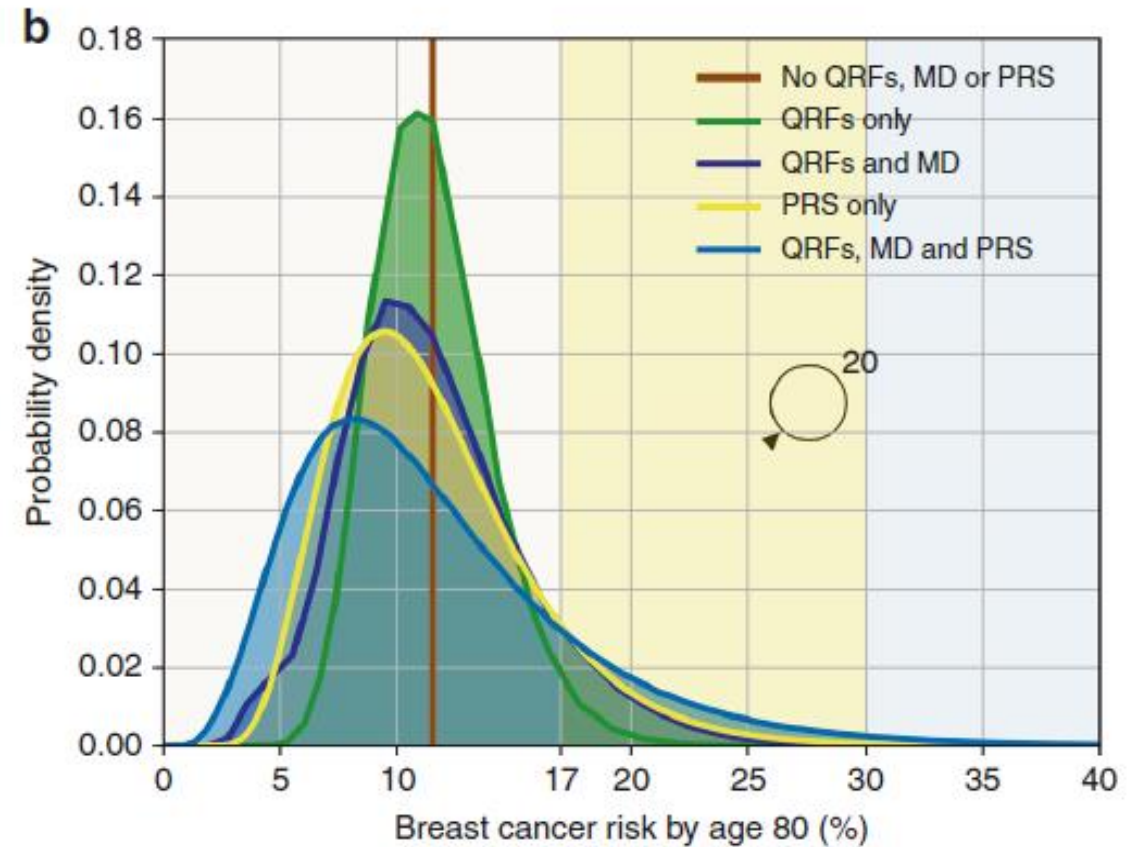
Densité
mammographique
seulement

Questionnaires seulement

40-50 ans



lifetime



Model	PRS	<i>BRCA1/2</i>	<i>PALB2</i>	<i>CHEK2, ATM</i>
BCSC	✓	X	X	X
iCARE	✓ 313 SNPs	X	X	X
IBIS	✓	✓	X	X
BOADICEA	✓ 313 SNPs	✓	✓	✓

**Mais pour l'instant, SNP utilisés en recherche,
non recommandés en pratique clinique**



Risque très élevé de cancer du sein

→ (BOADICEA ou CANRISK ou autre) : risque $\geq 25\%$ à 80 ans (à discuter entre 20 et 25%), RR ≥ 4

(peut correspondre à un risque à 5 ans $\geq 4-6\%$)

~ Approche type BRCA avec des **IRM mammaires +/- mammographies** selon l'âge, à débiter entre 30 et 40 ans

A réévaluer tous les 5-10 ans, notamment réévaluer l'intérêt de l'IRM et du rythme des examens

NB : NCCN → IRM à partir de 20% de risque à 80 ans

Risque élevé de cancer du sein


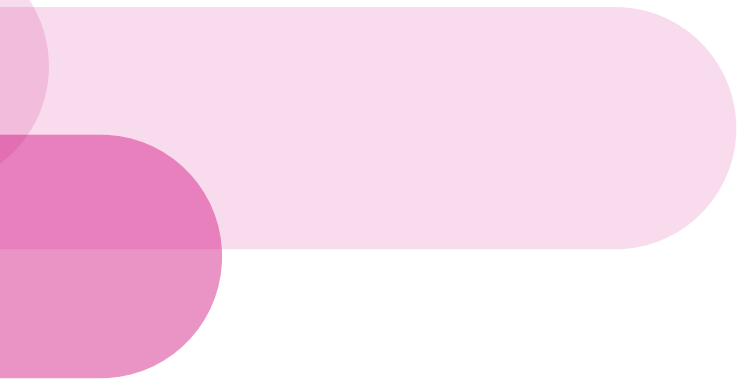
→ (BOADICEA ou CANRISK) risque : 15-20/25% à 80 ans, RR = 2-4

(peut correspondre à un risque à 5 ans entre 1,7 et 4-6%)

~ Approche type antécédent personnel de cancer du sein / atypies avec des **mammographies annuelles**, débutant le plus souvent vers l'âge de 40 ans

A réévaluer tous les 5-10 ans, notamment réévaluer le rythme des examens

→ Très personnalisé (large palette de profils de risque)

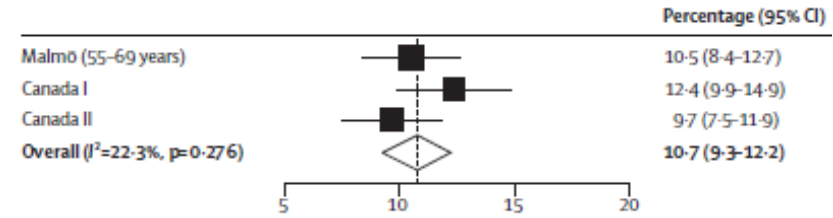
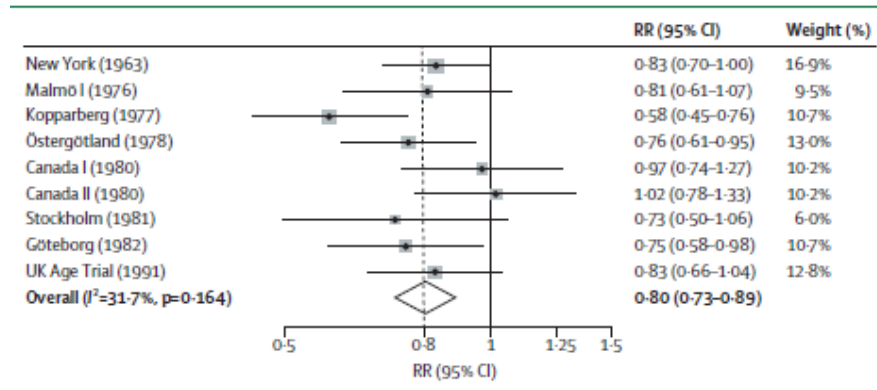


**Et en population
générale ?**



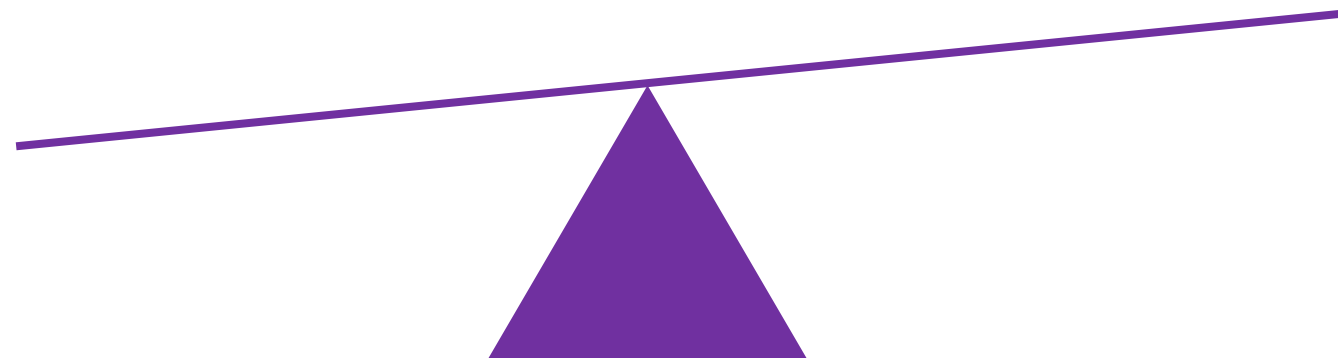
Dépistage du cancer du sein:

➔ Il faut améliorer le rapport bénéfice-risque

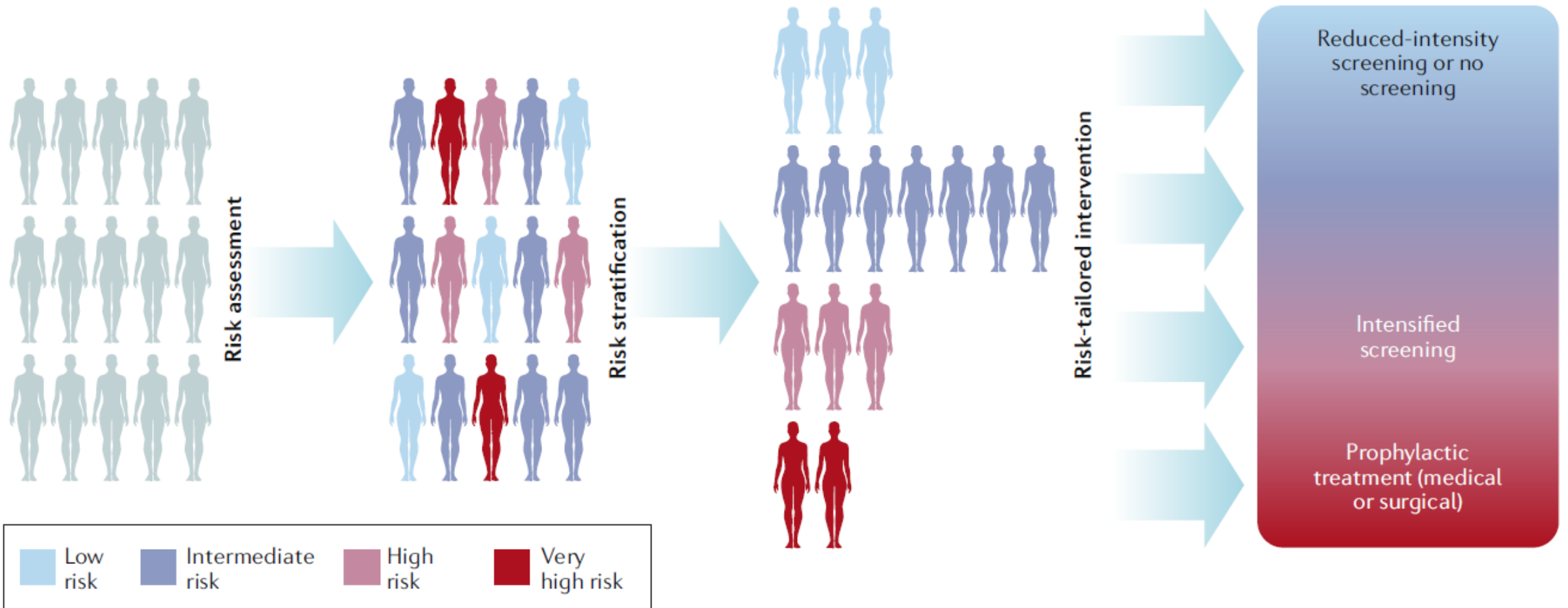


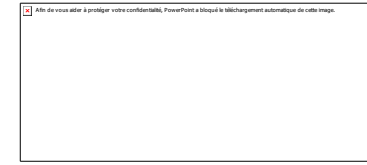
Risques
(sensibilité limitée,
surdiagnostic,
surtraitement, faux
positifs, irradiation...)

Bénéfices
(survie spécifique,
stades + limités,
moins de
mastectomies,
moins de chimio)



Dépistage stratifié ?





International Randomized Study

Comparing **Personalized**, Risk-Stratified to
Standard **Breast Cancer Screening** In Women
Aged 40-70



This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement N 755394

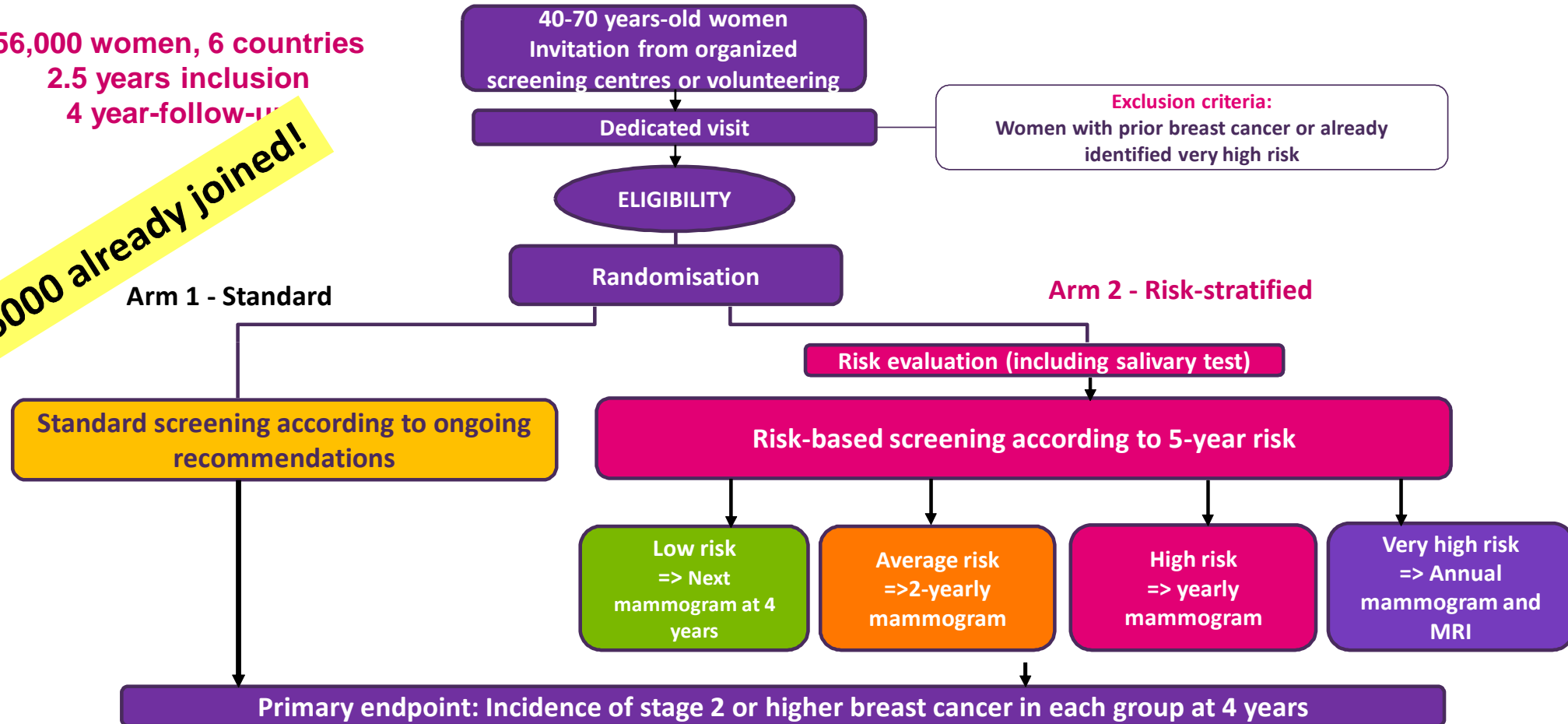




Proof of concept PRS/risk-based screening: MyPeBS Trial

56,000 women, 6 countries
2.5 years inclusion
4 year-follow-up

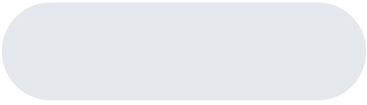
> 46000 already joined!



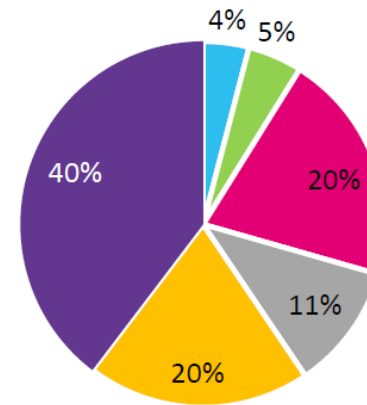
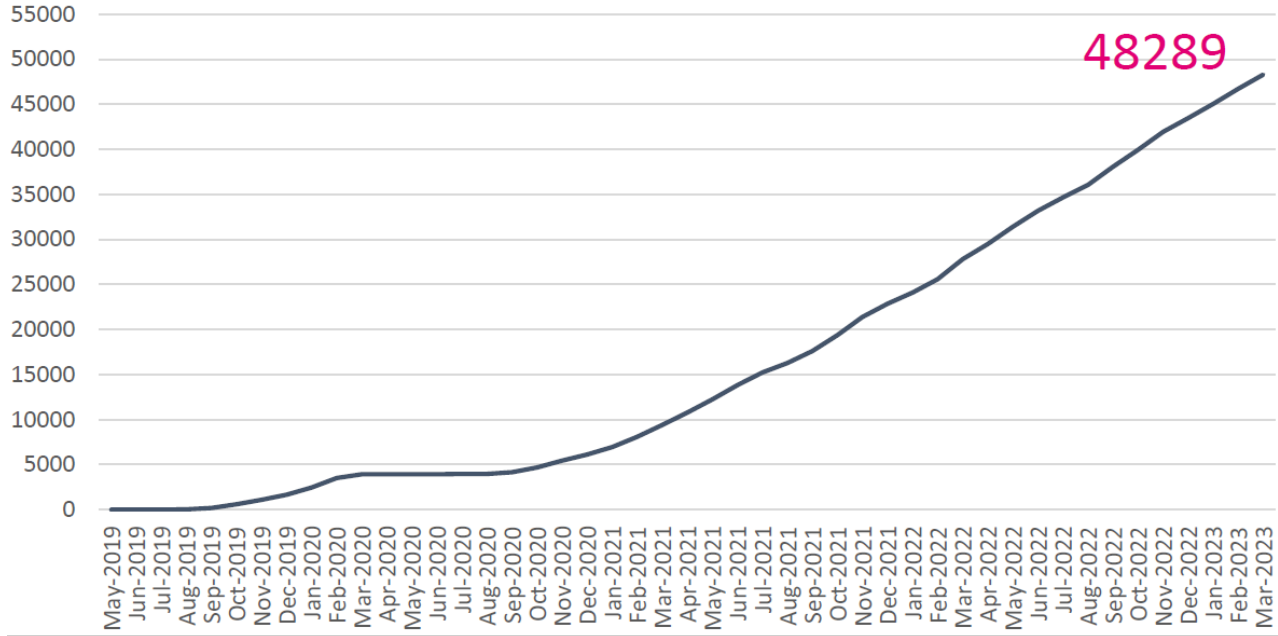
AT 10 AND 15 YEARS :

LONG TERM FOLLOW-UP INCLUDING BREAST CANCER MORTALITY





Global Recruitment Rate



- BEL
- ESP
- FRA
- GBR
- ISR
- ITA

Interception

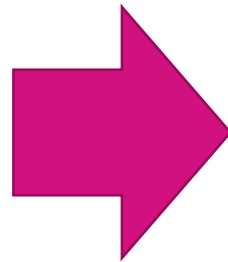
Développer sur le territoire français un programme pilote collaboratif de prévention personnalisée chez les personnes à haut risque de cancer

Suzette Delalogue, Olivier Caron, Lucie Véron
Gustave Roussy, Villejuif

Prévention (1aire et 2ndaire) des cancers

1.0

- Population générale
- One size fits (almost) all
- Subie, parfois culpabilisante
- Bénéfices modérés, NNT élevé
- Bénéfice-risque variable
- Adhérence en baisse
- Fragmentée
- Fixée, statique



2.0

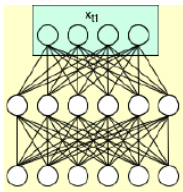
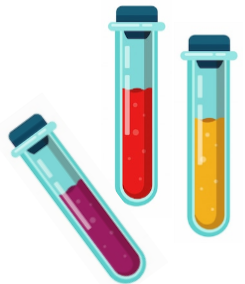
- Individualisée/stratifiée
- Active et participative
- Bénéfices individuels importants
- Bénéfice-risque élevé
- Digitale
- Technologique
- Agile
- One health
- Équité d'accès

Interception des cancers?

→ Une combinaison de détection précoce et de prévention/traitement pour éviter les cancers (graves)

“ 40 % de toutes les tumeurs malignes se développent chez des personnes qui auraient pu être identifiées comme étant à risque **augmenté** au cours des 5 à 10 dernières années.

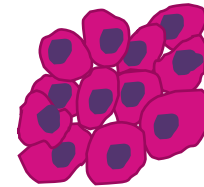
Identification des personnes à risque



Mesures de prévention personnalisée



Détection précoce si cancer OU pré-cancer menaçant



Diminution importante du risque de cancer de stade 2 ou +



Vers une prévention 2.0 des cancers

Le programme pilote INTERCEPTION

INTERCEPTION est un programme pilote unique et innovant de prévention personnalisée chez les personnes à haut risque de cancer.

- Il permet et structure un nouveau parcours de santé largement digitalisé dédié
- Il est basé sur une infrastructure reproductible mixte, digitale et physique, ville-hôpital.
- Il vise à faire la démonstration scientifique du bénéfice de ce nouveau parcours de santé pour les personnes et pour la société
- et développer une recherche de haut niveau en prévention pour améliorer la santé des personnes concernées.

INTERCEPTION permet de façon nouvelle, systématisée, organisée et innovante, de

- Identifier les personnes à risque
- Les informer et aider dans leurs choix de prévention
- Mettre en place un programme personnalisé de prévention et de suivi de la détection précoce
- Offrir, en cas de suspicion de cancer ou de cancer, une prise en charge de qualité et très rapide.

Un nouveau parcours de santé complet intégré largement digital

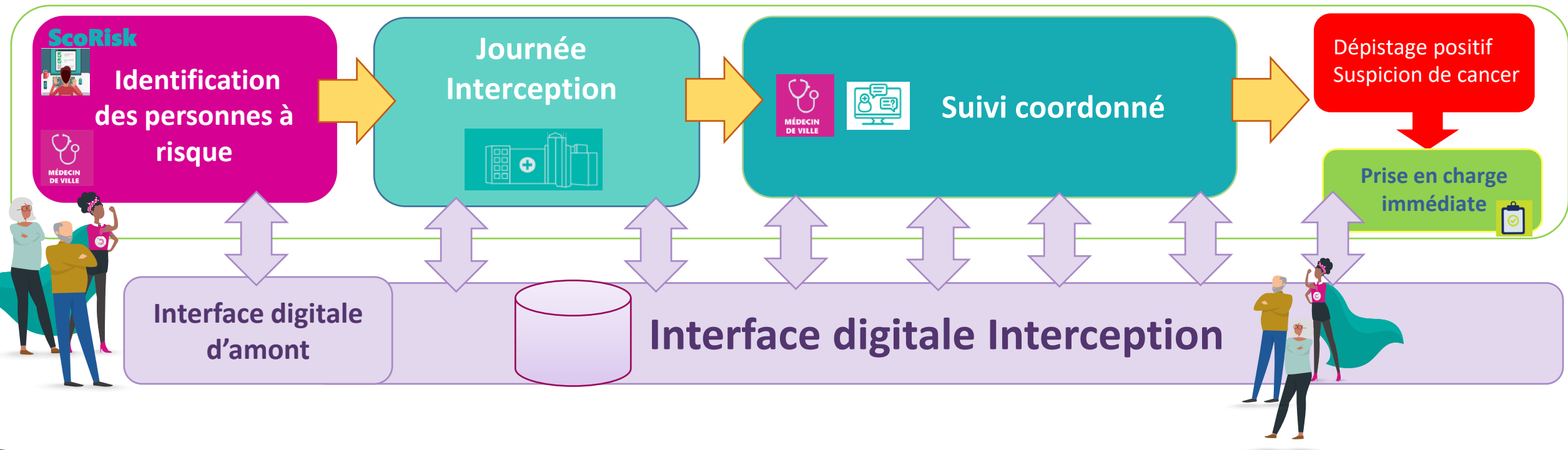
Ce parcours comprend 4 piliers:

Identification des risques

Information, sensibilisation

Dépistage et prévention personnalisés

Prise en charge précoce



Les missions du parcours de santé INTERCEPTION

Identification des risques

Information, sensibilisation

Dépistage et prévention personnalisés

Prise en charge précoce

ScoRisk

Identification
des personnes à
risque

Journée
Interception

Suivi coordonné

Dépistage positif
Suspicion de cancer

Prise en charge
immédiate

ScoRisk

- Identification en médecine de ville
- Contact direct
- Questionnaire en ligne pour orientation

- Estimation des risques
- Self knowledge
- Bilan de dépistage
- Ateliers d'éducation en groupe
- Synthèse personnalisée
- Programme personnalisé partagé
- Implémentation

- Questionnaires annuels en ligne
- Rappels et notifications
- Suivi coordonné par le médecin traitant, Interception en back-up
- Informations et éducation actualisées
- Education des professionnels
- Hotline



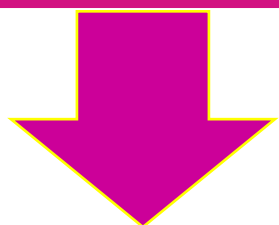
Un parcours capable de diminuer la survenue de cancers graves

Identification des risques

Information, sensibilisation

Dépistage et prévention personnalisés

Prise en charge précoce



Notre objectif:
Diminuer de 30%
l'incidence de
cancers avancés



C'est l'ensemble du parcours qui réduit le risque de cancer grave, la mortalité spécifique et la morbidité long terme!



Développement progressif des parcours Interception



	T1 2021	T2 2021	T3 2021	T4 2021	T1 2022	T2 2022	T3 2022	T4 2022	T1 2023	T2 2023	T3 2023	T4 2023
Sein génétique												
Sein autres risques												
Sein atypies												
Poumon tabac												
ORL												
Exposition enfance												
CCR Lynch												
CCR non Lynch											EN DISCUSSION	
Li Fraumeni												
Hommes à risque												
Pancréas												
HPV												
Hématologie/CHIP												



Merci pour votre attention

lucie.veron@gustaveroussy.fr

