

Influence de la mutation p53 sur la stratégie thérapeutique du traitement local du cancer du sein, et évaluation de l'incidence des seconds cancers après radiothérapie du cancer du sein

	KSeinp53: Lifraumeni et cancer du sein
<p>Introduction</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rationnel 	<ul style="list-style-type: none"> - Le syndrome de Li-Fraumeni, caractérisé par la présence d'une mutation de la protéine p53, est une prédisposition génétique se manifestant par la survenue précoce de cancers primitifs diverses et notamment de carcinomes mammaires avec une prévalence approchant les 80% dans cette sous population. - Cette population pose également comme problématique une radiosensibilité accrue impliquant un risque augmenté de néoplasies secondaires après irradiation. Une étude Rouennaise publiée en 2015 dans le JCO, comprenant une cohorte de 64 patients ayant été traités par radiothérapie, a montré une incidence de 30% de second cancers en territoire irradié témoignant de ce risque accru. - Cependant il s'agit d'une population très hétérogène avec un vaste panel de variants de mutations p53 identifiées, et dont le rôle pathogène reste incertain pour un bon nombre d'entre elles. Si l'on reprend cette même étude il a été mis en évidence pas moins de 133 mutations différentes parmi les 415 patients sélectionnés. - On peut également citer le travail de Benjamin Tam, Siddharth Sinha, Zixin Qin, et San Ming Wang qui met en évidence 1785 variants différents dont 749 soit 42% sont classés comme variants de signification indéterminée concernant leur impact sur l'instabilité de la structure de la protéine p53. - Cette grande hétérogénéité complexifie encore plus cette population, cette étude laissant sous entendre que certaines variantes de la mutation pourrait avoir un impact moins important. Un travail récent mené par des chercheurs du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK) a comparé à la population générale à une cohorte de 91 patientes atteintes de syndrome de Li fraumeni et traitées pour un cancer du sein localisé. 40 d'entre elles ont été traitées par radiothérapie (22 avec variant pathogénique de p53 identifié et 18 avec un variant de p53 de signification indéterminé). Il a été montré une significativité du taux de second cancer en zone irradiée chez ces patientes avec variant pathogénique clairement identifié (12% vs 3%, $p < 0,0001$), cependant il n'y a pas de différence significative dans le sous groupe avec variant de signification indéterminé. - Actuellement aucune recommandation précise n'existe concernant l'irradiation adjuvante chez ces patientes : bénéfique ou préjudice d'une irradiation adjuvante ? Nécessité d'adaptation de l'indication, (omission de la RT, mastectomie totale plutôt que partielle), de la dose ou du champ d'irradiation? Mutation de p53 n'étant pas synonyme de Syndrome de Li Fraumeni, peut-on poser plus facilement l'indication de radiothérapie pour un sous groupe de patientes avec variant de signification indéterminé?

<p>- Références</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 1) Avoidance or adaptation of radiotherapy in patients with cancer with Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34856153/ - 2) Bougeard JCO 2015: Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.59.5728 - 3) Comprehensive Identification of Deleterious TP53 Missense VUS Variants Based on Their Impact on TP53 structural Stability : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8583684/ - 4) Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21059199/ - 5) Radiation therapy and secondary malignancy in Li-Fraumeni syndrome : a hereditary cancer registry study : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7643676/
<p>Design de l'étude</p>	<p>- Etude descriptive, rétrospective, multicentrique</p>
<p>Objectifs de l'étude</p> <p>- Principal</p>	<p>Décrire la prise en charge thérapeutique et en particulier le schéma thérapeutique locorégional (geste chirurgical, omission de la radiothérapie, modification des doses et/ou des volumes de radiothérapie) chez des patientes prises en charge pour un cancer du sein dans un contexte de Li Fraumeni, globalement et en fonction du stade de la maladie</p>
<p>- Secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Décrire le devenir oncologique (progressions ou rechutes du cancer du sein, autre cancer...) - Evaluation de l'incidence des seconds cancers chez des patientes porteuses de la mutation p53 et traitées pour un cancer du sein selon la prise en charge thérapeutique (radiothérapie, chimiothérapie) et description des seconds cancers (type de second cancer, survenue en zone irradiée...)
<p>- Ancillaires</p>	
<p>Critères d'évaluation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement réalisé (geste local, chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante, radiothérapie, hormonothérapie) - Survie sans maladie invasive (iDFS, invasive Disease-free Survival) incluant la rechute locorégionale, la récurrence métastatique, la récurrence contralatérale invasive, les autres cancers invasifs, les décès quel qu'en soit la cause - Incidence cumulée des différentes composantes de l'iDFS, en particulier incidence cumulée de second cancer autre que cancer du sein
<p>Population</p> <p>- Modalités de sélection des patients</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patientes porteuses d'une mutation p53 et traitées pour un cancer du sein - Années de recrutement : 2005 – 2021
<p>- Critères d'inclusion</p>	<p>Patiente porteuse d'une mutation p53</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prise en charge pour un cancer du sein - Quel que soit le traitement réalisé - Quelle que soit l'histoire oncologique antérieure
<p>- Critères de non inclusion</p>	<p>Absence de mutation p53 Refus d'utilisation des données</p>

Considérations statistiques	<p>Les caractéristiques de la population et seront décrites en termes de médiane, extrêmes, moyenne et écart-type pour les données quantitatives et en termes de fréquence et pourcentage pour les données qualitatives. Le nombre de données manquantes sera précisé pour chaque variable.</p> <p>La survie sans maladie invasive (ou iDFS : Invasive disease free survival) est définie comme le délai entre la date de biopsie et le premier des événements considérés (récidive locorégionale, récidive métastatique, cancer controlatéral invasif, autre cancer invasif, décès de toute cause).</p> <p>Nous estimerons l'incidence de second cancer à l'aide de deux méthodes prenant en compte les risques compétitifs (événement sans second cancer préalable : rechutes locorégionales ou métastatiques, les cancers du sein controlatéraux, ainsi que les décès qu'elle qu'en soit la cause). Nous estimerons l'incidence cumulée de second cancer par</p> <ul style="list-style-type: none">- la méthode de Kalfleisch et Prentice,- la méthode de 1-Kaplan Meier en censurant les observations à la date de l'évènement compétitif.
------------------------------------	---