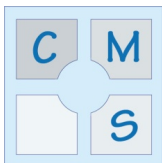


# Prise en charge des femmes à haut risque familial mutées ou non mutées

M.Espié

Centre des maladies du sein

Hôpital Saint Louis

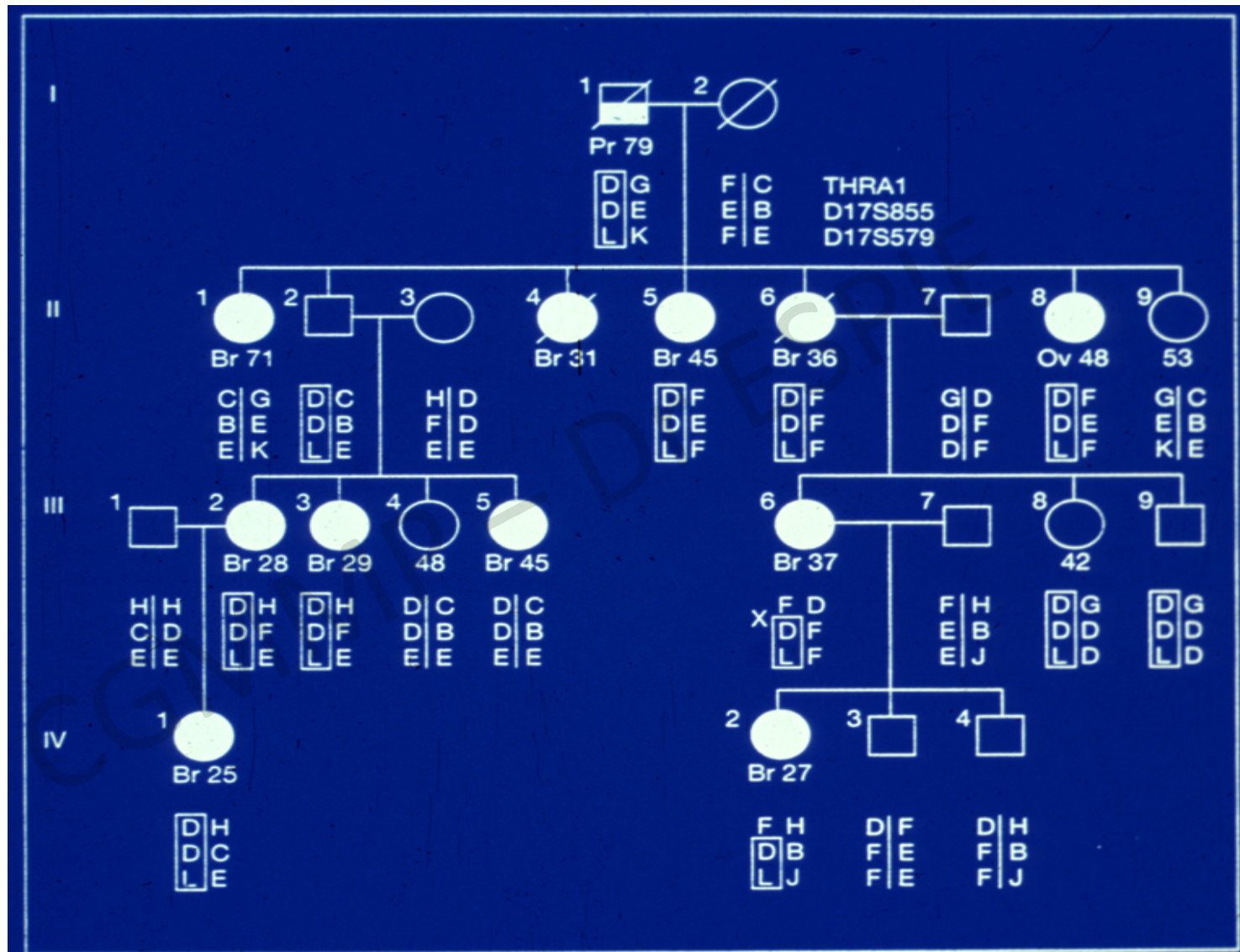


## Antécédents au premier degré et risque

Nombre d'ATCD au premier degré	Risque relatif
Aucun	1,00
Un	1,80 (1,70-1,91)
Deux	2,93 (2,37-3,63)
Trois	3,90 (2,03-7,49)

Méta-analyse d'Oxford : 52 études, comparaison entre 58 209 cas et 101 986 témoins  
Lancet 2000; 358:1389

MC King:  
BRCA1



# Hérédité au cancer

- Transmission selon un mode autosomique dominant
- Branche familiale paternelle ou maternelle
- Distribution aléatoire de l'allèle muté : un enfant sur deux
- Pénétrance incomplète
- Variable selon le gène en cause
- 5-20% de porteurs asymptomatiques
- Précocité de survenue = une génération plus tôt : motif majeur justifiant la prise en charge des familles à risque

# BRCA1

- Gène cloné en 1994
- Localisé en 17q21, gène de grande taille: 100 000 paires de bases
- Rôle dans la réparation des lésions de l'ADN (cassure double brins)
- Gène suppressif de tumeur
- Risque cumulé de 60 à 70% de développer un cancer jusqu'à l'âge de 70 ans en cas de mutation authentifiée
- Risque majoré de cancer de l'ovaire: 40% à 70 ans

# BRCA2

- Gène cloné en 1995
- Localisé sur le chromosome 13 q12-13
- BRCA2 est deux fois plus grand que BRCA1 (>200 000 paires de bases)
- Rôle dans la réparation des lésions de l'ADN
- Gène suppressif de tumeur
- Risque de cancer du sein de l'ordre de 60%
- Risque de cancer de l'ovaire de l'ordre de 25%, risque majoré de cancer de la prostate et du pancréas et de mélanome, cancer du sein chez l'homme

## Risque de développer un cancer du sein et/ou des ovaires en cas de mutation BRCA1/2

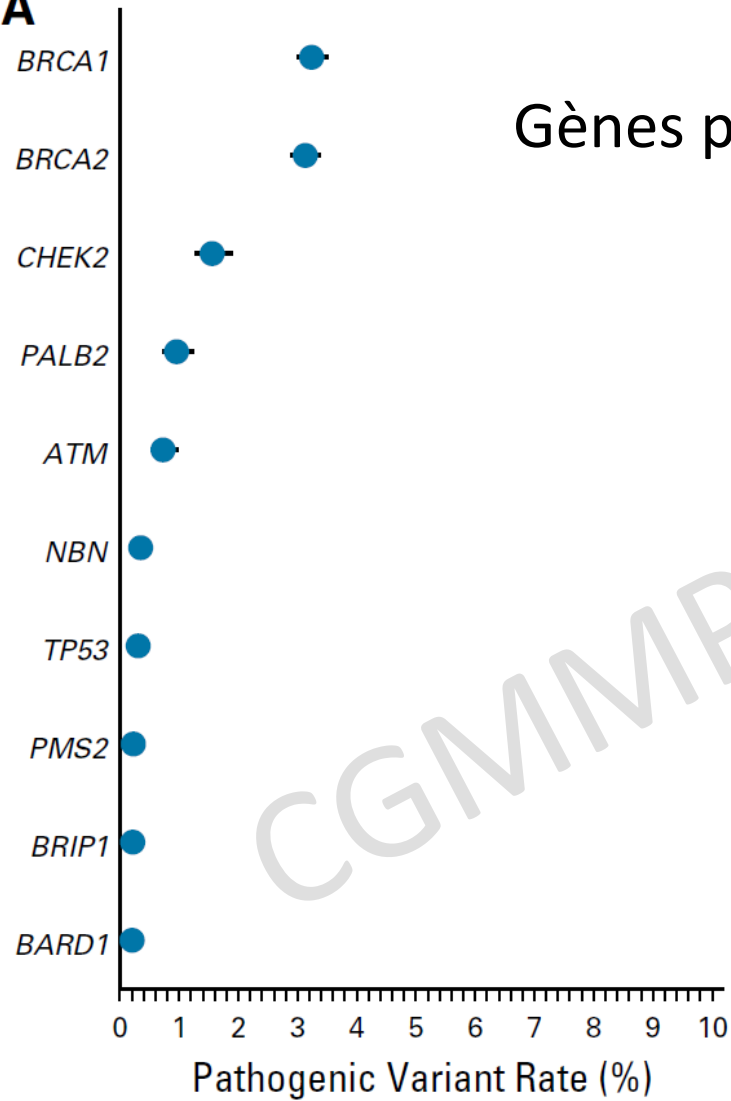
- Étude **prospective** britannique: 978 femmes mutées BRCA1 et 909 BRCA2 (988 non atteintes sein/ovaires, 1509 non atteintes ovaires et 651 avec un cancer du sein unilatéral) femmes suivies à 2, 5 et 8 ans
- BRCA1
  - Incidence cumulée à 70 ans de cancer du sein: 60% (44-75%), cancer des ovaires: 59% (43-76%) cancer du sein controlatéral: 83% (69-94%)
- BRCA2
  - cancer du sein: 55% (41-70%), cancer des ovaires: 16,5% (7,5-34%), cancer du sein controlatéral: 62% (44-79,5%)

# Fréquence?

- Étude à partir d'une base de données aux USA (Géorgie + Californie): 77 085 femmes avec un cancer du sein et 6001 avec un cancer des ovaires
- 24% des patientes avec un cancer du sein ont eu un test génétique entre 2013 et 2014
- Prévalence des mutations: BRCA1: 3,2%; BRCA2: 3,1%; CHEK2: 1,6%; PALB2: 1%, ATM: 0,7%, NBN: 0,4% (**10% de la population testée**)
- Critères pour effectuer les tests?



**A**



## Gènes pathogènes les plus fréquents

Sous types moléculaires:

RH+ HER2 neg: 2,1% (1,8-2,3)

TN: 11,4% (10,2-12,7)

En cas de BRCA1 +

## Autres mutations génétiques

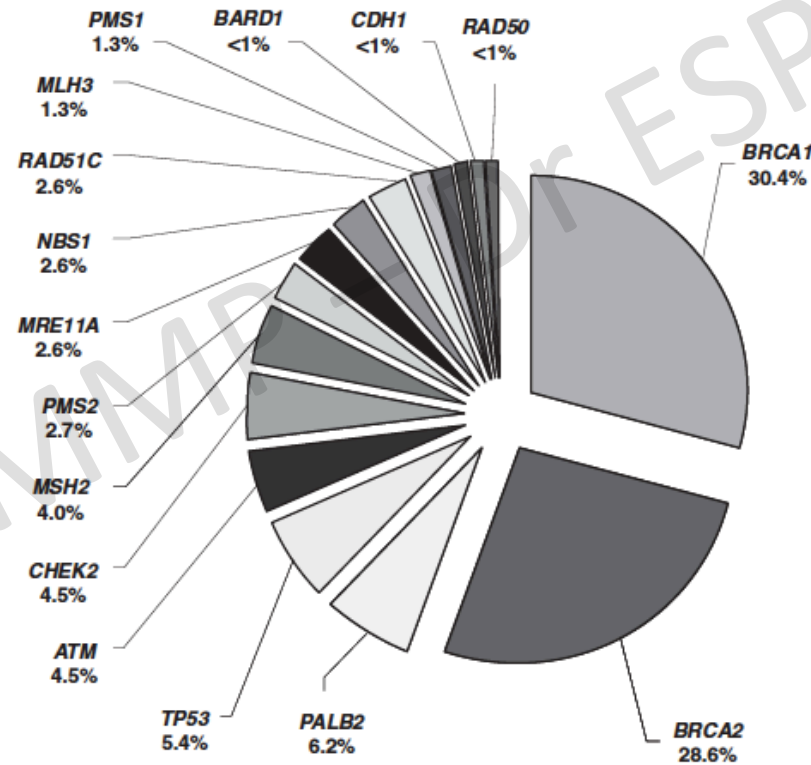
- Mutations du gène P53 et syndrome de Li Fraumeni
- Gène PTEN et syndrome de Cowden
- Mutation du gène de l'ataxie télangiectasie
- CHEK2, PALB2, BRIP1.....

CGMMIP — Dr ESPIE

# Études en panel de gènes (sein + ovaire)

- 11 gènes: HBOC (High Breast and ovarian Cancer)
  - BRCA1/2
  - PALB2
  - PTEN
  - TP53
  - CDH1
  - RAD51 C, D
  - MLH1
  - MSH2/EPCAM
  - MSH6
- 7 gènes non retenus: CHEK2, ATM, BARD1, BRIP1, NBN, RAD51B, STK11

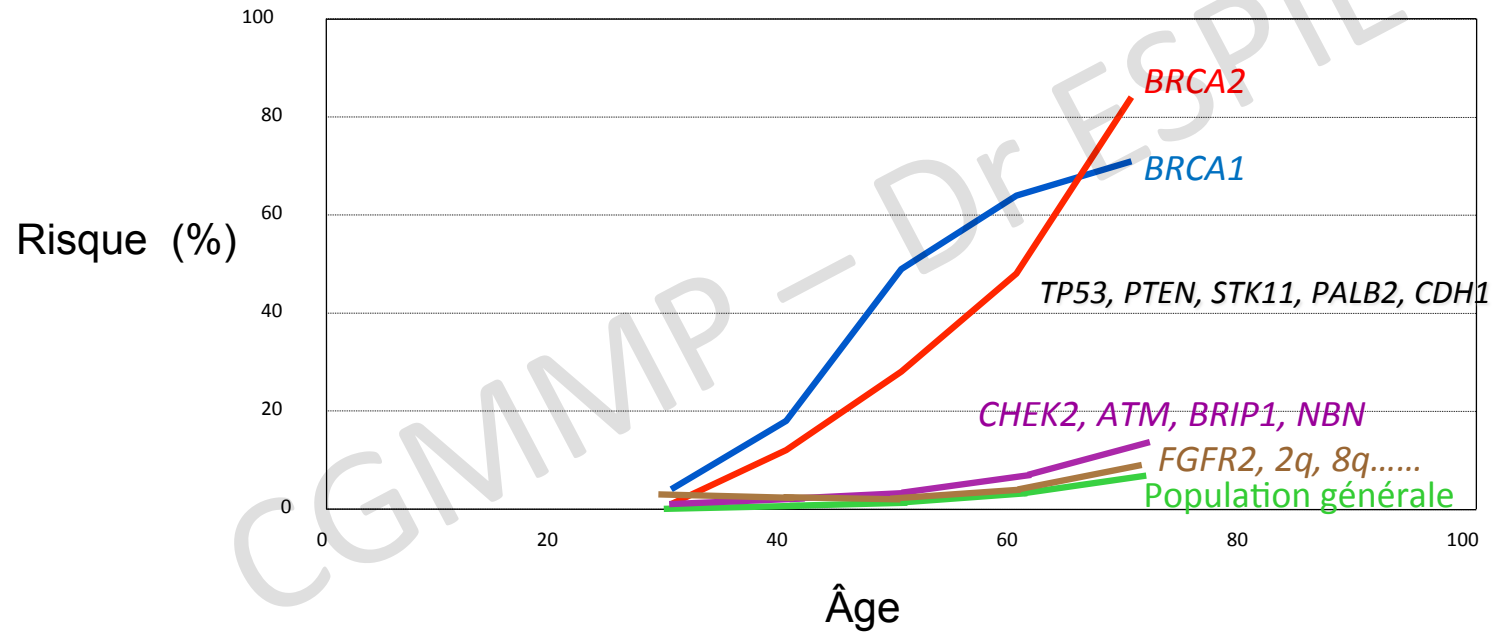
# Analyse du génome dans des familles avec des cancers du sein ou des ovaires héréditaires



Étude par séquençage de nouvelle génération : (NGS)

Castéra L; 2014

## Risque de cancer du sein et prédisposition génétique



## Niveaux de risque

- Mutations rares mais risque élevé à un âge jeune:
  - BRCA1, BRCA2, PALB2, P53, PTEN...
- Mutations rares et risque modéré (x 2 à 3) mais à un âge jeune:
  - BRIP1, ATM, CHEK2, NBN...
- Mutations fréquentes, risque faible et âge de survenue identique à celui de la population générale
  - FGFR2, LSP1, TGFB1, TOX3, MAP3K1, TNP1/IGFBP5...

## Prédisposition génétique KS

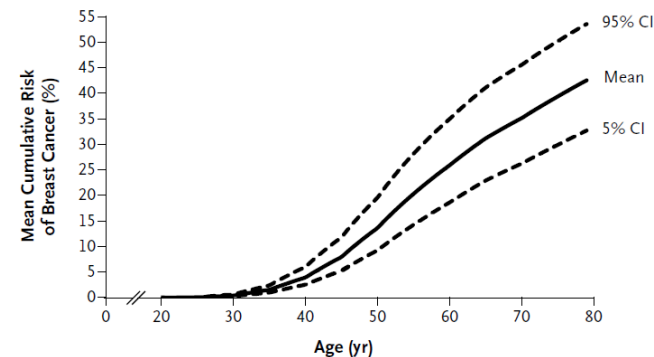
- Rares ( $\approx 1/1000$  population) et RR élevé : 5-20 mutations inactivatrices, diagnostics précoces : BRCA1/2, TP53, PTEN, STK11, CDH1, NF1;
- Rares ( $\approx 1/1000$  population) RR modéré : 2-3 : mutations inactivatrices, diagnostics précoces : BRIP1, ATM, PALB2, NBN, CHEK2
- Communes (1/10...8/10 popul.) RR faible : 1-1,3 mutations activatrices possibles ; pas de diagnostics précoces : variants identifiés par études association génome entier (GWAS);

# PALB2

(Partner and localizer of BRCA2)

- Gène muté retrouvé chez 0,5 à 4% des familles avec cancer du sein
- Rôle dans la réparation de l'ADN, gène suppressif de tumeur
- Risque cumulé de cancer du sein à 70 ans de 47,5%
- Risque de cancer des ovaires x 2
- Risque de cancer du sein chez l'homme
- Risque majoré de cancer du pancréas?

Breast-Cancer Risk for Female PALB2 Mutation Carriers



Antoniou A, NEJM 2014; 371



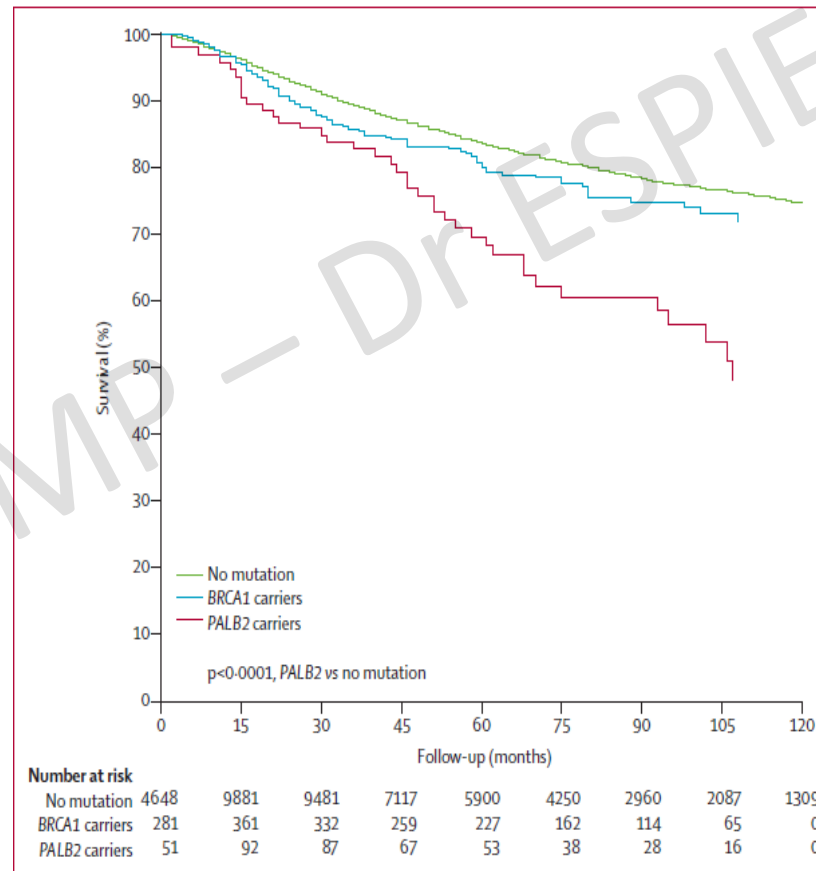
## PALB2 et pronostic

- Étude rétrospective en Pologne
- Patientes avec une mutation de PALB2 (1996 – 2012) comparées à un groupe témoin de 4702 femmes sans cancer
- 116 patientes « mutées » parmi 12 529 patientes avec un cancer du sein et 10 femmes « mutées » parmi les 4702 témoins. OR = 4,39 (2,30-8,37)  $p < 0,0001$
- **Survie à 10 ans en cas de cancer et de mutation: 48% versus 74,7% en l'absence de mutation**
- **HR = 2,27 (1,64-3,15)  $p < 0,0001$**
- **Surveillance accrue nécessaire: IRM (identique BRCA)**

# PALB2, BRCA1 et pronostic

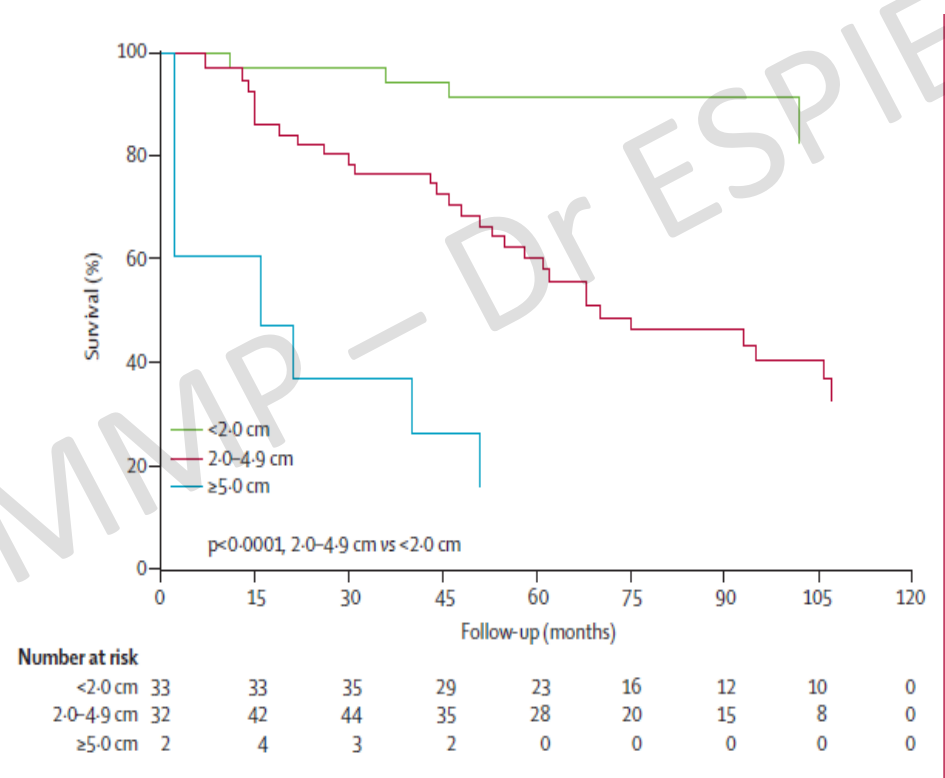
## PALB2:

- Davantage de cancers triple négatifs
- Le mauvais pronostic est surtout retrouvé pour les T>2cm
- 10% de cancer controlatéral à 5 ans



# PALB2 survie en fonction de la taille

Survie à 10 ans:  
 T < 2 cm: 82,4%  
 T ≥ 2 – 4,9 cm = 32,4%



Cybulski C, Lancet Oncol 2015; 16: 638-644

# Mutation P53 (Li et Fraumeni)

- Gène suppressif de tumeur
- 85% de risque de développer un cancer du sein avant 60 ans
- Âge médian au diagnostic: 34 ans
- 5 à 8% des femmes de moins de 30 ans ayant un cancer du sein présente cette mutation, 7 à 20% de mutation de novo
- Prévalence < 1% des cancers du sein
- Cancers généralement RH+ et/ou HER2+
- Important risque controlatéral: mastectomie prophylactique ou suivi par IRM dès l'âge de 20 ans

## Mutation P53 (Li et Fraumeni)

- 75% de risque de développer un deuxième cancer dans les 30 ans suivant le premier
- Autres cancers: sarcome, tumeur cérébrale (tumeur des plexus choroïdes), corticosurrénaïome, poumons, prostate, colon leucémie, LNH,
- Mastectomie plutôt que traitement conservateur (cancers radio-induits)
- IRM corps entier tous les ans?

# Syndrome de Cowden, mutation PTEN

- Risque cumulé de cancer du sein: 25 à 85%
- 27% à 40 ans (16-44)
- Risque carcinologiques associés:
  - Cancers de la thyroïde, endomètre, rein, mélanome, colon
- Autres:
  - Polypes coliques, hamartomes
  - Pathologies thyroïdiennes
  - Macrocéphalie; macroglossie
  - Malformation utérine
  - Tumeur du cervelet
  - Adénofibromes ...
- Suivi dès 30 ans ou avant IRM mammo et échographie, discuter mastectomie prophylactique

# Maladie de Cowden

Dépistage/Prévention		Date de début	Périodicité
<b>Femmes</b>			
<i>Si mastopathie modérée</i>	Examen clinique mammaire +/- échographie	25 ans	1x/an
	Mammographie + IRM mammaire	30 ans (ou 5 ans avant le plus jeune cas de cancer familial)	1x/an
<i>Si mastopathie majeure</i>	Examen clinique + IRM mammaires	Dès 15 ans	1x/an
	Mastectomie bilatérale prophylactique	25-30 ans	
Echographie pelvienne endovaginale		35-40 ans (ou 5 ans avant le plus jeune cas de cancer familial)	1x/an

# Maladie de Cowden

Dépistage/Prévention		Date de début	Périodicité
<b>Hommes &amp; Femmes</b>			
<i>Examen clinique complet</i>	Thyroïde, sein, peau ++	Au diagnostic	
	Echographie thyroïdienne de référence	10 ans	1x/an
Thyroïdectomie totale		Si nodules Si chirurgie de la thyroïde	
Endoscopie digestive		30 ans	Tous les 5 ans (tous les 3 ans en cas de polypose ou de polypes adénomateux)
Echographie rénale (ou IRM)		30 ans (si histoire familiale de cancer du rein)	2x/an (1x/an)
Education du patient		Consulter au moindre symptôme inhabituel	
Soutien psychologique +++			



# Gènes et risques

Gène	Risque sein	Risque ovaire	Autres
PALB2	35% (26-46)	Non	
PTEN	70%	Non	Thyroïde, endomètre, rein, mélanome, colon
P53	40-50%	?	Sarcomes, SNC, leucémie, corticosurréalome ...
RAD 51 C/D	Très faible	10%	
CDH1	30% (lobulaire)	?	Estomac (linite)
MSH2,6, MLH1	NON	5-25%	Endomètre, colon

# CHEK2

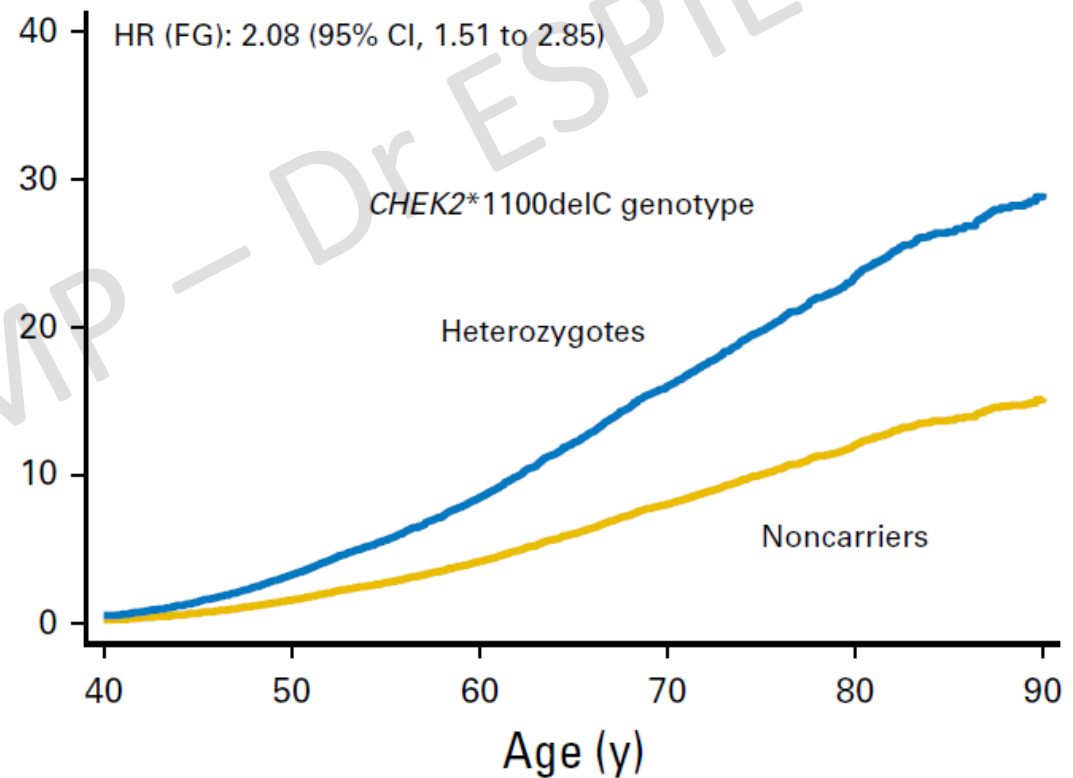
- Protéine régulatrice du cycle cellulaire activée en cas d'altération de l'ADN et entraînant la cellule sur la voie de l'apoptose, ou bloquant la cellule jusqu'à ce que l'ADN soit réparé
- La mutation de CHEK2 est liée à la délétion d'un nucléotide, responsable de la perte de fonction kinase responsable d'une instabilité génomique amenant à un taux de mutation accru
- Âge médian 53 ans, fréquence de 1,2% aux Pays Bas
- Moins bon pronostic probable, risque accru de cancer du sein controlatéral

# CHEK2: cancer du sein

Population Danoise: 0,8%

Risque accru de:

- Cancer du sein = 2,08
- Cancer de l'estomac:  
RR = 5,7
- Cancer du rein: RR =  
3,61
- Sarcome : RR = 3,45
- Cancer de la prostate  
RR = 1,60



Näslund Koch C, JCO 2016

## CHEK2 et pronostic

- 22 études regroupant 25 571 femmes avec un cancer du sein
- Médiane de suivi 6,6 ans
- Mutation de CHEK2 retrouvée chez 1,8% des patientes (459)
- Pour les tumeurs RH+ plus mauvais pronostic:
  - DC précoce: HR = 1,43 (1,12 – 1,82; p = 0,004)
  - DC par cancer du sein: HR = 1,63 (1,24 – 2,15; p < 0,001)
  - Cancer controlatéral: HR = 2,77 (2,00 – 3,83; p < 0,001) si premier cancer RE+: HR = 3,52 (2,35 – 5,27; p < 0,001)

## Mutation STK11: Peutz-Jeghers

- Polypose digestive avec des adénomes
- Risque de cancer colique, pancréas, grêle
- lésions cutanéomuqueuses : papules mélanocytiques , lentiginose péri-orificielle
- Risque de cancer du sein cumulé de l'ordre de 45-50%
- Risque de cancer des ovaires: tumeurs des cordons sexuels
- Risque de tumeur de l'endocol: adenoma malignum

Particularité  
des cancers  
associés à  
BRCA



# BRCA et facteurs de risque

- Revue et méta-analyse de 44 études
- Seule association vraiment valide: âge de la grossesse
  - Réduction du risque en cas de grossesse après 30 ans: ES = 0,65 (0,42-0,99)
  - Risque également réduit pour une grossesse entre 25 et 29 ans par rapport à avant 25 ans: ES = 0,69 (0,48-0,99)
  - Réduction du risque de cancer des ovaires en cas de ligature de trompes et d'allaitement pour BRCA1 et en cas d'utilisation de la pilule pour BRCA1 et 2
  - Majoration du risque en cas d'intoxication tabagique pour BRCA2

# Risque de cancer lié à BRCA et vie reproductive

- Grossesse:
  - Risque accru de développer un cancer du sein par rapport à une nullipare, OR = 1,71 (1,13-2,62)
  - Risque majoré en cas de grossesse multiples  $\geq 3$ : OR = 1,89 (1,14-3,15)
- Âge lors de premières règles:
  - Pour BRCA1: OR = 0,46 (0,30-0,69) entre  $\leq 11$  ans et 14-15 ans
- Allaitement:
  - Pour BRCA1: effet protecteur pour  $> 1$  an OR = 0,55 (0,38-0,80)

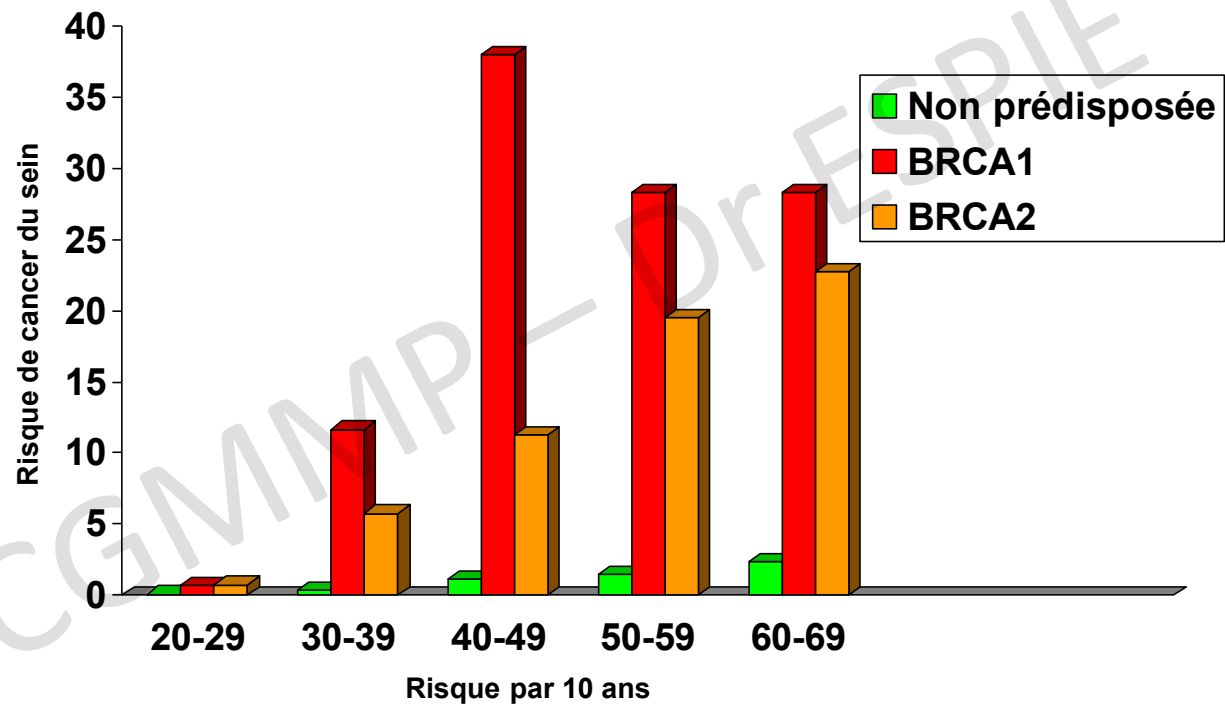
Jernstrom H Lancet 1999; 354: 1846-1850

Jernstrom H JNCI 2004; 96: 1094-1098

Kotsopoulos J, Cancer Causes Control. 2005:667–74



## Risque de cancer du sein par tranche de 10 ans et mutations *BRCA*



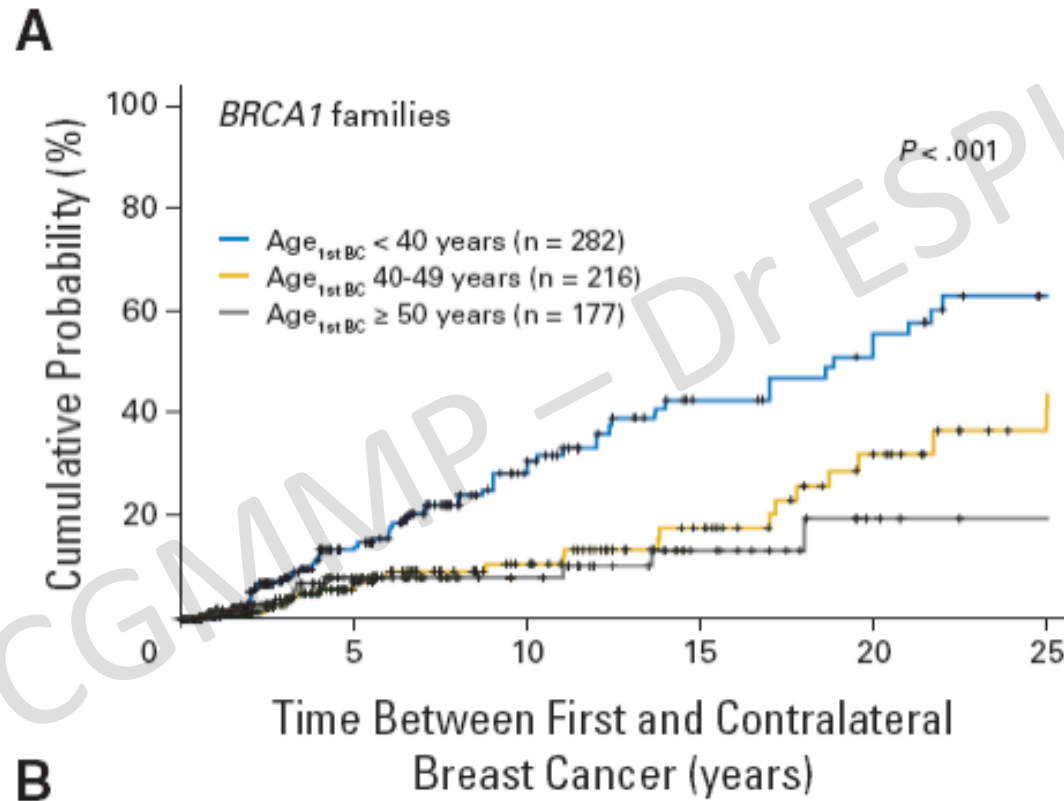
d'après Antoniou et al, 2003

## Risque de cancer du sein controlatéral et BRCA1

- Environ 2,5% par an
- Incidence cumulée de 30% à 10 ans
- Risque multiplié par 6 par rapport à une patiente non mutée
- Risque moindre si:
  - BRCA2: HR = 0,73 (0,47-1,15)
  - Âge  $\geq$  50 ans lors du premier diagnostic: HR = 0,63 (0,36-1,10)
  - Traitement par tamoxifène: HR = 0,59 (0,35-1,01)
  - Annexeomie: HR = 0,44 (0,21-0,91)

# Risque de cancer controlatéral en cas de mutation de BRCA1

Le risque varie en fonction de l'âge au diagnostic initial



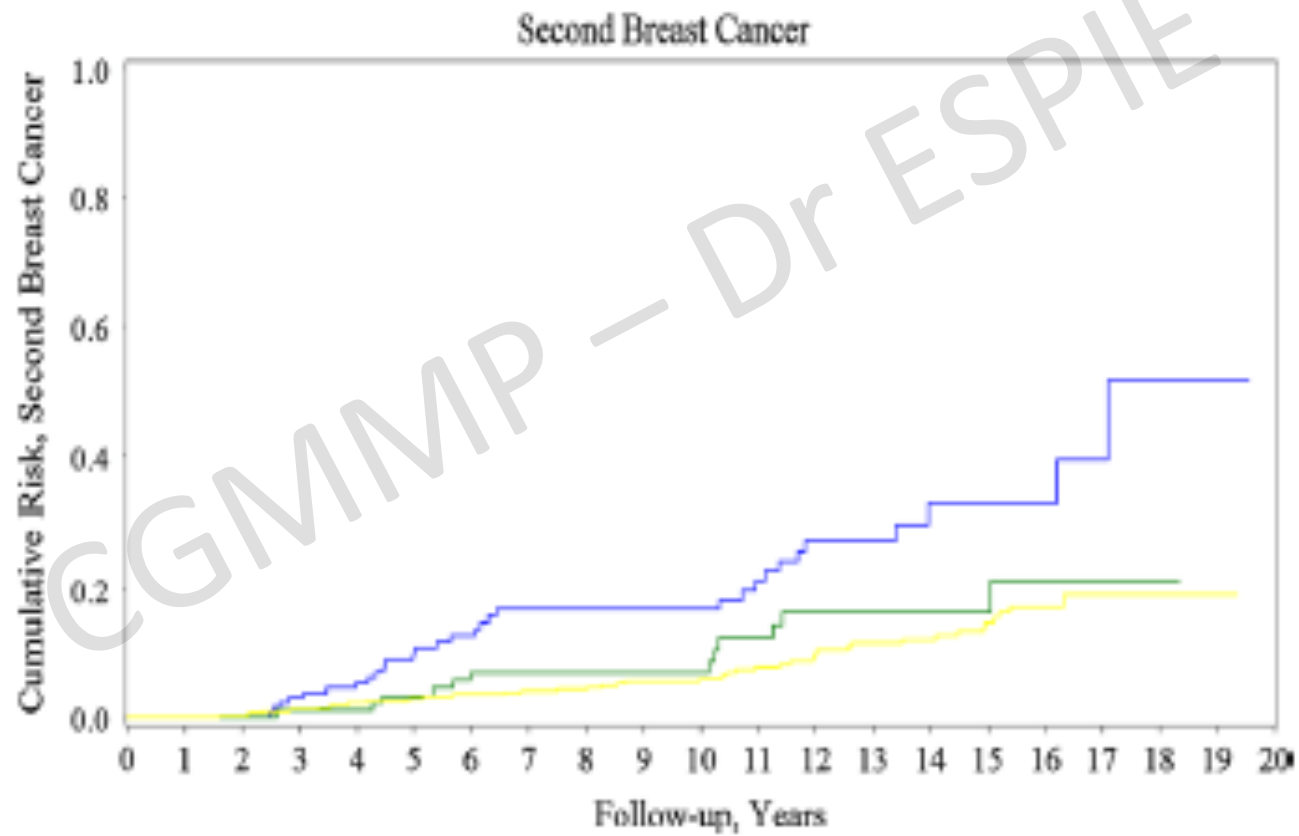
*Graeser et al, 2010*

## BRCA: cancer controlatéral à 10 ans

- 800 femmes BRCA1 ou 2 ayant eu un cancer du sein suivies prospectivement
- Âge moyen au diagnostic: 41 ans (20-81)
- Suivi moyen 107 mois
- 86 cancers apparus
- Incidence à 10 ans:
  - 17% (11-25) pour BRCA1; 21% si le diagnostic initial est survenu avant 40 ans
  - 7% (3-15) pour BRCA2 (identique à une population non mutée)

# Risque de cancer du sein controlatéral

Menes T, BCRT 2015



## Cancers controlatéraux à 10 ans

Études	Cancers controlatéraux %	Diagnostic avant 40 ans
Malone (2010)	BRCA1: 21%	24-29%
Reding (2010)	BRCA2: 16%	22-27%
Graeser (2009)	BRCA1: 19% BRCA2: 13%	31% 21%
Metcalfe (2004)	BRCA1: 24% BRCA2: 19%	25%
Brekelmans (2007)	BRCA1: 25% BRCA2: 20%	
Pierce (2010)	24-32%	
Menes (2015)	BRCA1: 17% BRCA2: 7%	22% 8%

# Cancer controlatéral: rôle de l'âge

- 6294 patientes traitées entre 1970 et 2003 aux Pays Bas
- 12,5 ans de médiane de suivi
- 578 cancers controlatéraux apparus, risque majoré en cas de mutations:
  - BRCA1: HR = 3,31 (2,41-4,55;  $p < 0,001$ )
  - BRCA2: HR = 2,17 (1,22-3,85;  $p = 0,01$ )
- Risque cumulé à 10 ans:
  - BRCA1: 21,1% (15,4-27,4)
  - BRCA2: 10,8% (4,7-19,6)
  - Non porteurs: 5,1% (4,5-5,7)
- Rôle de l'âge lors du premier cancer prédictif du risque de survenue du deuxième:
  - Premier cancer avant 41 ans: risque cumulé à 10 ans 23,9% (BRCA1: 25,5%; BRCA2: 17,2%)
  - Entre 41 et 49 ans: 12,6% (BRCA1: 15,6%; BRCA2: 7,2%) ( $P = 0,02$ );

# Caractéristiques des cancers du sein familiaux associés à BRCA

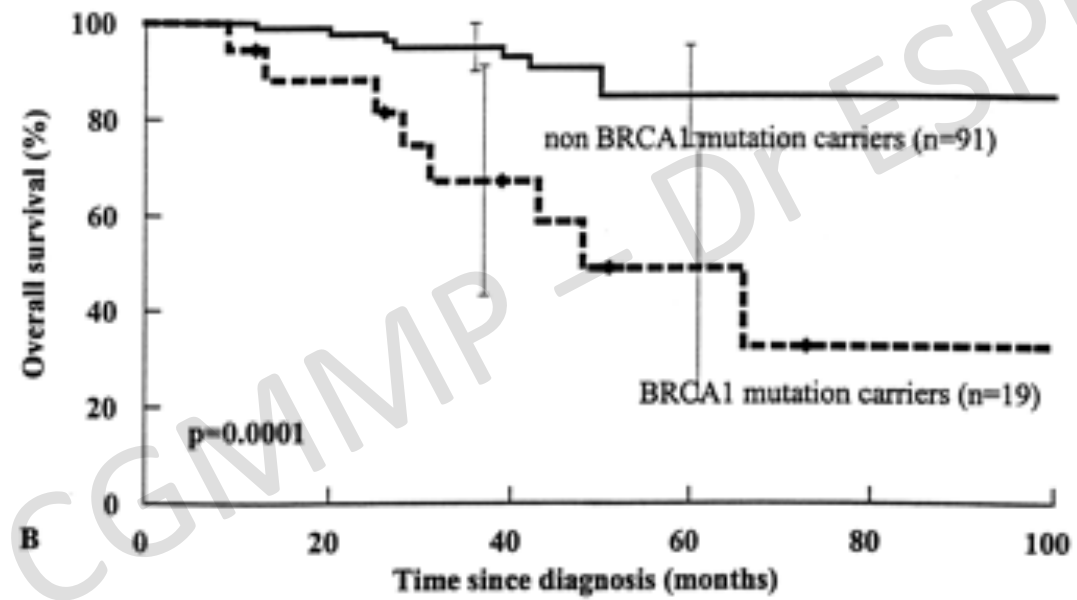
- Survenue à un âge plus jeune, généralement avant 50 ans
- Fréquemment bilatéraux
- Prédominance de cancers médullaires atypiques (BRCA1)
- Moins de cancers in situ
- Fréquemment de grade III (85%), RE- surtout pour BRCA1 (de type triple négatif: 57%)
- BRCA2 tumeurs sensiblement identiques à la population générale (fréquence des lobulaires)
- Généralement chimo-sensibilité ++

*Atchley et al, JCO 2008;26:4282-90*

*Mavaddat N et Al CEBP 2012; 21: 134-147*



## Mutation BRCA1 et survie



Stoppa-Lyonnet et al, JCO, 2000

## Mutation BRCA 1/2 et survie

- Étude rétrospective en Israël portant sur 1545 femmes atteintes dont 10% présentaient une mutation
- Risque de décès:
  - BRCA1: HR = 0,76 (0,45-1,30)
  - BRCA2: HR = 1,31 (0,80-2,15)
  - BRCA1 et traitement par chimiothérapie HR = 0,48 (0,19-1,21)

# Mutation BRCA et survie: méta analyse

- 11 études reprises
- BRCA1: moins bonne survie
  - SG à 5 ans : HR = 1,92 (1,45-2,53)
  - SG à 10 ans: HR = 1,33 (1,12-2,58)
- BRCA2: pas de différence significative
  - SG à 5 ans: HR = 1,30 (0,95-1,76)
  - SG à 10 ans: HR = 1,12 (0,86-1,45)

## Mutation BRCA et pronostic

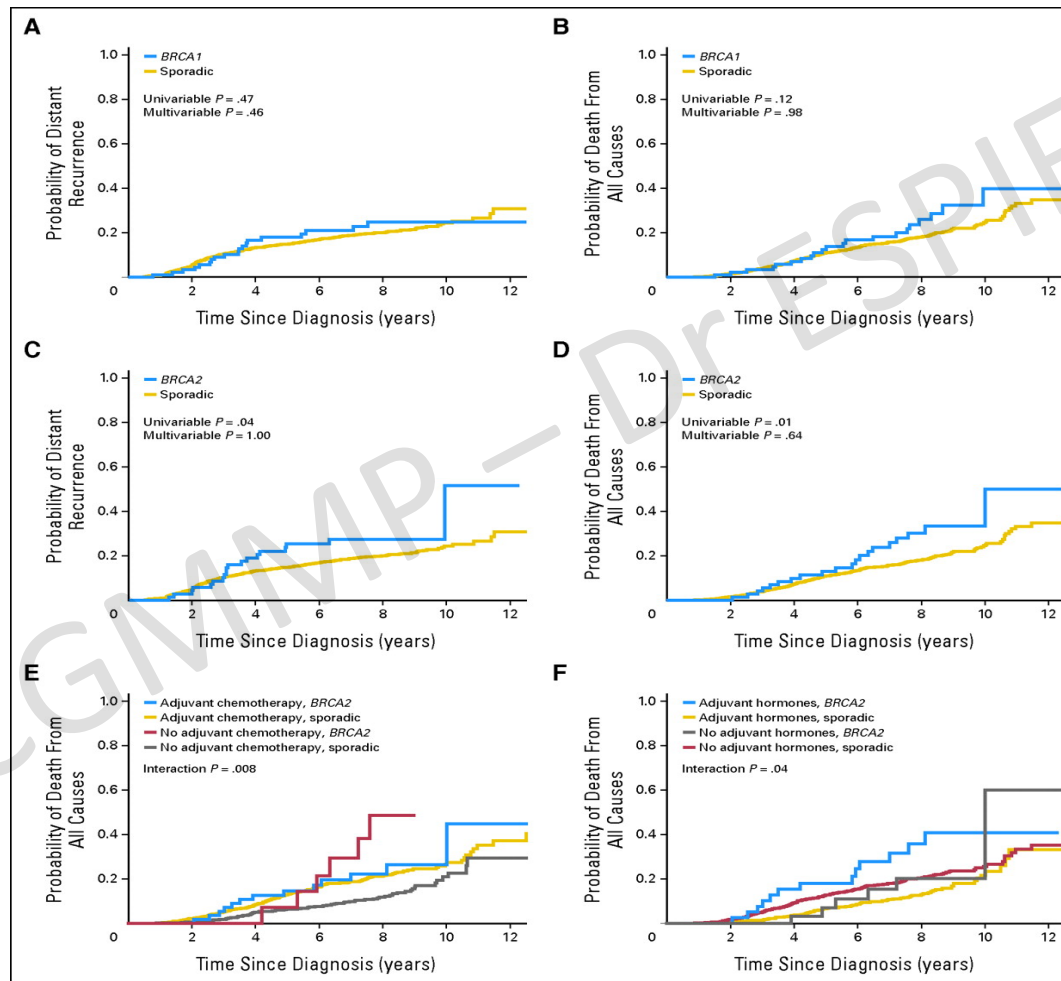
- Étude menée Au Canada, aux USA et en Australie
- 3220 patientes avec un cancer du sein diagnostiqué entre 1995 et 2000
- 93 mutées BRCA1; 71 mutées BRCA2; une les deux, 1550 cancers du sein sporadiques et 1505 avec antécédents familiaux mais sans mutation BRCA

## Mutation BRCA et pronostic

- Pas de différence de pronostic entre les femmes avec une mutation BRCA1 et les cas sporadiques
- Risque accru en cas de mutation BRCA2
  - Rechute: HR =1,63 (1,02 – 2,60) P =0,04
  - Décès: HR = 1,81 (1,15 – 2,86) P = 0,01
- Cependant en ajustant sur l'âge, le stade, le grade, le N, les RH et l'année du diagnostic: pas de différence

# Risque de rechutes à distance et de décès

Importance de la chimiothérapie y compris en cas de mutation BRCA2 ?



Goodwin P J et al. JCO 2012;30:19-26

## Mutation BRCA et survie du cancer du sein méta-analyse 2014

- 13 études sur le cancer du sein publiées entre 2000 et 2013 regroupant 10 016 patientes (890 patientes mutées BRCA1, 342 BRCA2 et 8784 non mutées)
- Médiane de suivi 6,3 ans (4,5-7,9)
- Plus mauvaise survie en cas de mutation BRCA1: HR= 1,50 (1,11-2,04) (mutation P53? Triple négatif)
- Pas de différence pour BRCA2: HR = 0,97 (0,78-1,22)

# Étude de survie POSH

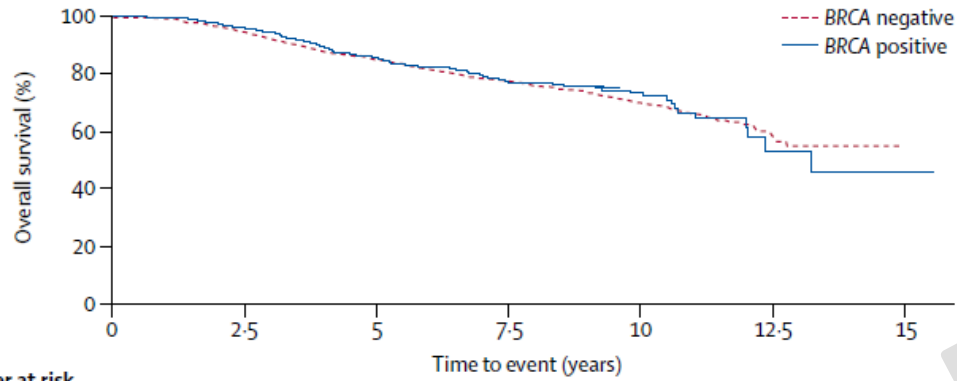
- Étude prospective: 2733 patientes de 18 à 40 ans en Grande Bretagne recrutées entre 2000 et 2008 majoritairement traitées par anthracyclines ± taxanes
- 338 (12%) avec une mutation BRCA dont 136 avec un cancer du sein TN (123 BRCA1)
- Médiane de suivi 8,2 ans
- 3% de décès par second cancer en cas de mutation BRCA1 versus 1% en l'absence de mutation
- Survie: 73,4% (67,4–78,5) versus 70,1% (67,7–72,3) à 10 ans



# Étude de survie POSH

- Cancer du sein controlatéral: 6%
  - BRCA1: 18%
  - BRCA2: 12%
  - Sans mutation: 4%
- 752 rechutes à distance (28%), 651 décès liés au cancer du sein
- Pas de différence de survie entre les patientes BRCA1, BRCA2 et sans mutation y compris pour les patientes avec une tumeur TN (meilleure survie à 2 ans en cas de mutation)
  - 72% (62–80) versus 69% (63–74) de survie à 10 ans
- Pas de bénéfice en survie en cas de mastectomie bilatérale (107 patientes)

A



Ensemble de la population

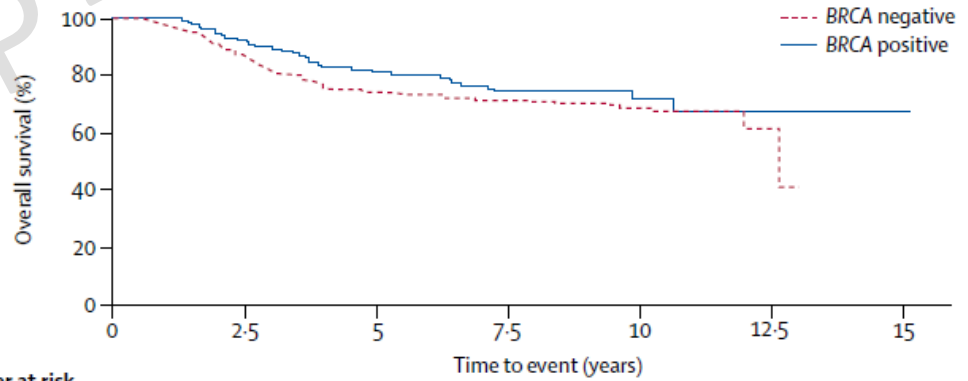
Number at risk  
(number censored)

BRCA negative	2395 (125)	2217 (217)	1805 (141)	1160 (78)	452 (30)	48 (3)	0 (0)
BRCA positive	338 (13)	313 (38)	245 (18)	163 (5)	71 (9)	10 (1)	2 (0)

Cancer du sein TN



A



Number at risk  
(number censored)

BRCA negative	422 (52)	361 (53)	267 (8)	165 (4)	62 (2)	4 (1)	0 (0)
BRCA positive	136 (10)	120 (14)	94 (7)	63 (1)	26 (1)	2 (0)	1 (0)

# Mutation BRCA et survie cancer des ovaires méta-analyse 2014

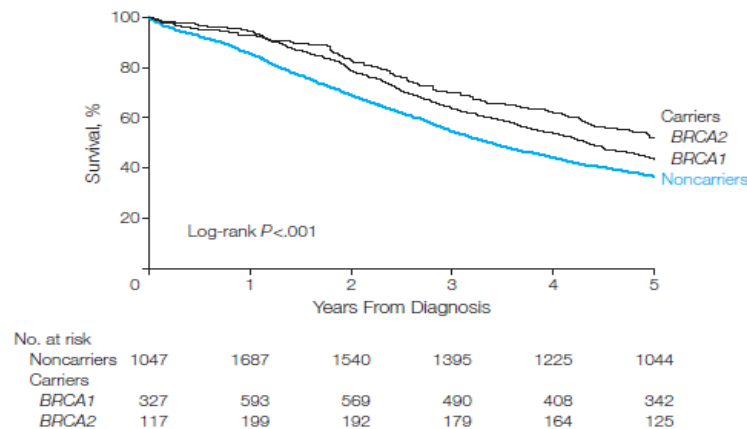
- 14 études
- Meilleure survie en cas de mutation:
  - BRCA1: HR = 0,76 (0,70-0,83)
  - BRCA2: HR = 0,58 (0,50-0,66)
- Meilleure réponse en cas de mutation aux sels de platine liée à l'impossibilité de réparer les cassures double brins de l'ADN?

# Particularités des cancers de l'ovaire en cas de mutation BRCA1/2

- Pas de différence notable entre les cancers de l'ovaire en cas de mutation BRCA1 et en cas de mutation BRCA2
- Tumeurs épithéliales : adénocarcinome
- Principalement adénocarcinome séreux
- Sous-représentation des adénocarcinomes mucineux
- Grade élevé
- Stade souvent avancé
- Bonne réponse sels de Platine

Bolton *KL*, *JAMA* 2012;307(4):382-90

**Figure.** Kaplan-Meier Estimates of Cumulative Survival According to BRCA1/2 Status



Kaplan-Meier analysis was adjusted for year of diagnosis and study.

Indications  
d'une  
consultation  
d'onco-  
génétique



## Indications des tests BRCA cas index

- 1/ Au moins trois cas de cancer du sein ou de l'ovaire, unis entre eux par un lien de premier ou second degré, appartenant à la même branche parentale, quelque soit l'âge au diagnostic
- 2/ Deux cas de cancer sein unis entre eux par un lien de premier degré dont
  - 1 cas avant 40 ans
  - ou - 2 cas avant 50 ans
  - ou - 1 cas masculin
- 3/ Un cas de cancer de l'ovaire, quelque soit l'âge au diagnostic ,  
et un cas de cancer du sein chez un premier degré
- 4/ Un cas de cancer de l'ovaire et de cancer du sein

# Score d'Eisinger

- Cancer du sein avant 30 ans: 4
  - Cancer du sein entre 30 et 39 ans: 3
  - Cancer du sein entre 40 et 49 ans: 2
  - Cancer du sein entre 50 et 69 ans: 1
  - Homme cancer du sein: 4
  - Cancer de l'ovaire: 3
- *On additionne les scores, un score de 5 constitue une indication certaine de consultation d'oncogénétique, de 3-4: indication possible*

# Extension des critères

## Critères familiaux :

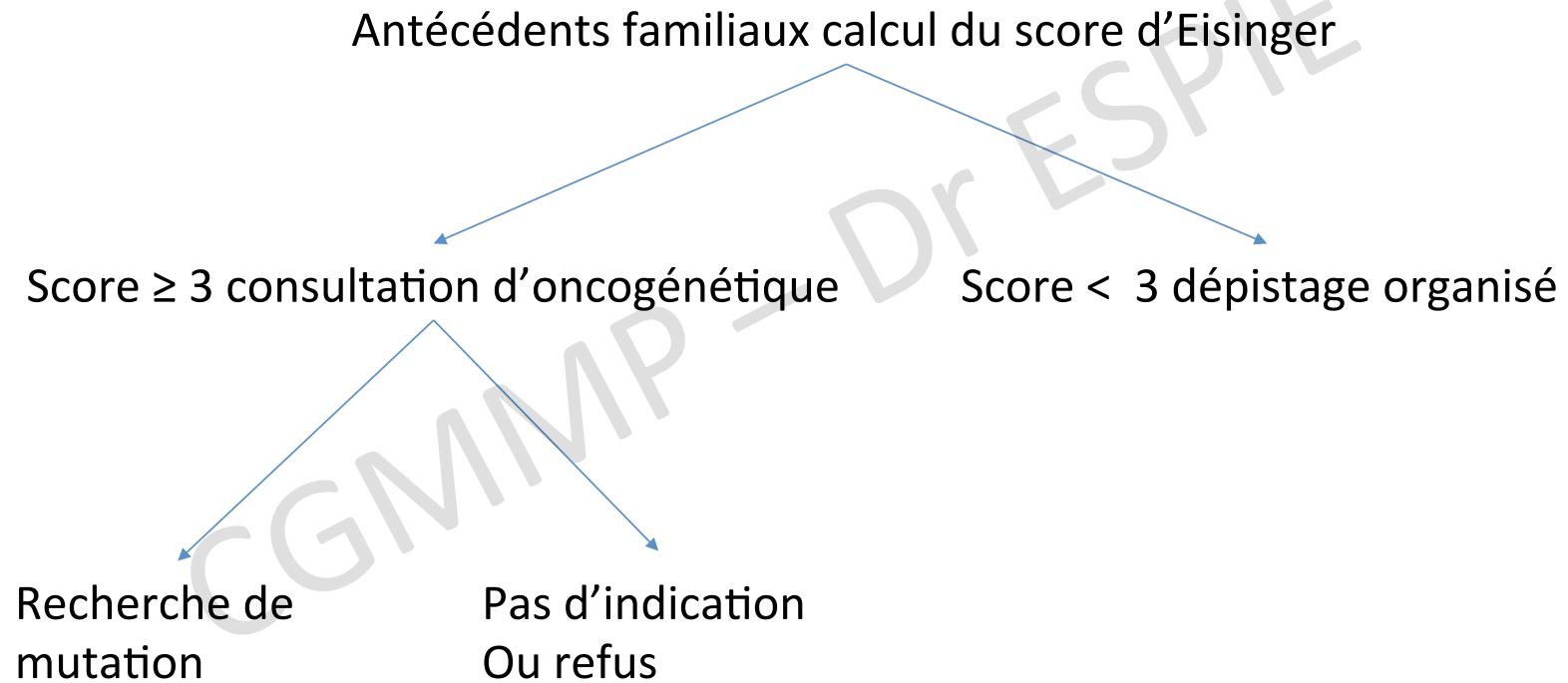
- Au moins 2 cas de cancer du sein ou ovaire, quel que soit l'âge et au moins un cas de cancer du pancréas chez un apparenté du 1<sup>er</sup> ou du 2<sup>e</sup> degré

## Critères individuels:

- Cancer de l'ovaire < 61 ans (voire systématique)
- Cancer du sein isolé < 36 ans
- Cancer du sein triple négatif (RE-, RP-, Her2-) <51 ans
- Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge
  - *Sensibilité 77%, VPP 11%, spécificité 82%*
  - *mais augmentation de 49% du nombre de tests...*



# Recommandations HAS 2014



# Score de Manchester

- Cancer du sein chez une femme:
  - avant 30 ans: 11
  - 30-39 ans: 8
  - 40-49 ans: 6
  - 50-59 ans: 4
  - $\geq 60$  ans: 2
- Homme cancer du sein:
  - Avant 60 ans: 13
  - $\geq 60$  ans: 10
- Cancer de l'ovaire:
  - Avant 60 ans: 13
  - $\geq 60$  ans: 10
- Cancer du pancréas: 1
- Cancer de la prostate:
  - Avant 60 ans: 2
  - $\geq 60$  ans: 1
- Tumeur triple négative: 4

## Score de Manchester

- Les seuils de 16 et de 20 ont été proposés pour une probabilité de mutation BRCA1 ou BRCA2 respectivement de 10 et 20% relevant d'une consultation d'oncogénétique
- Les oncogénéticiens utilisent alors souvent l'algorithme d'Elston-Stewart qui permet de calculer une probabilité de mutation appelée PREST

## La recherche revient négative!

- 85% des cas
- N'élimine pas l'existence d'un facteur génétique
  - Limites techniques
  - Gène inconnu
  - Mutation dans la famille mais pas chez elle (phénocopie)
- La surveillance va être identique à celle d'une famille avec mutation authentifiée si l'histoire familiale est suffisamment évocatrice
- Par contre le test chez les apparentés ne sera pas effectué

# Quand pratiquer les tests?

## ➤ OBJECTIFS

- Conseil génétique familial
- Surveillance après cancer du sein

- Stratégies chirurgicales lors du diagnostic de KS
- Stratégie thérapeutique pour les cancers des ovaires

## ➤ QUAND?

- Pas d'urgence , circuit « standard »

- Circuit rapide pour adapter la thérapeutique

## Tests ciblés

- Recherche de la mutation mise en évidence chez les apparentés
- L'information est censée être faite par le cas index (loi de 2013)
- Pour les femmes non porteuses de la mutation familiale le risque est celui de la population générale (+/-) : suivi gynécologique annuel et mammographies dans le cadre du dépistage

## Scores de risque familiaux

- Gail
- Claus
- BRCAPRO
- **BOADICEA**
- IBIS
- Calcul d'un risque individuel annuel et cumulé pour chaque individu
- Très haut risque si  $> 20\%$

Quelle prise en charge?





# Dépistage : annuel

## Mammaire

- Examen clinique semestriel dès 20 ans
- Dès 30 ans ou 5 ans avant le diagnostic le + précoce
  - IRM
  - Mammographie +/- Echographie (Mammographie numérique plein champ : pas avant 30 ans. Avec une seule incidence - oblique axillaire - par sein avant l'âge de 35 ans et jusqu'à 65 ans
    - > 65 ans mammographie deux incidences +/- échographie mammaire
- En cas d'ACR 3, préconiser ponction ou micro/macrobiopsie
- En cas de grossesse programmée: examen clinique + mammographie / échographie et IRM

# La mammographie est-elle dangereuse?

- 1600 femmes appariées à 1600 témoins
- Risque de cancer du sein en cas de mammographie de dépistage:
- OR = 1,03 (0,85-1,25) ajustement sur la parité, l'utilisation de CO, l'annexectomie et l'origine ethnique.
- Résultats identiques en cas de mutation BRCA1 ou 2:  
OR = 1,04 (0,84–1,29) vs 1,06 (0,67–1,66), ajustement idem
- Pas de sur-risque évident

# La mammographie est-elle dangereuse?

- Étude rétrospective: 2346 femmes mutées, 1844 BRCA1 et 502 BRCA2 (non atteintes)
- Moyenne de suivi: 5,3 ans
- Pas d'association entre l'apparition d'un cancer du sein et les mammographies antérieures
  - BRCA1: HR = 0,79 (0,53-1,19) p = 0,26
  - BRCA2: HR = 0,90 (0,35-2,34) p = 0,83
- Pas de risque accru en cas de mammographie avant 30 ans
  - BRCA1: HR = 0,75 (0,41- 1,37) p = 0,35
  - BRCA2: HR = 0,69 (0,19-2,48) p = 0,57

## IRM et BRCA

- 496 femmes âgées de 25 à 65 avec une mutation BRCA1 (267) ou 2 (229) connue dont 380 sans cancer connu suivies entre novembre 1997 et juin 2009
- Mammographie, IRM et échographie annuelles et examen clinique tous les six mois
- 57 cancers du sein diagnostiqués dont 1 de l'intervalle, 3 au moment d'une mastectomie prophylactique et 53 lors du dépistage chez 54 femmes entre 32 et 68 ans (médiane 48 ans) dont 11 avec un diagnostic antérieur de cancer du sein et 2 de cancer de l'ovaire

## IRM et BRCA

- 49 détectés par l'IRM (86%) et 11 par la mammographie (19%) ( $p < 0,0001$ ), 2 cancers (CIC) détectés uniquement par la mammographie, 2 cancers détectés que par l'échographie
- Sur les 37 cancers infiltrants: 89% détectés par l'IRM et 22% par la mammographie  $p < 0,0001$
- Pour les 20 cancers in situ: la sensibilité de l'IRM était de 80% celle de la mammographie de 15%  $p < 0,0001$
- La sensibilité de l'IRM a augmenté au fil du temps celle de la mammographie a diminué

Comparaison  
entre les cancers  
détectés selon les  
modalités de  
diagnostic

**Majoritairement des  
cancers ≤ 1 cm**

Characteristic	No. of cancers detected		
	MRI and mammography	MRI only	Mammography only
Total no. of cancers detected (%)	9 (18)	40 (78)	2 (4)
Detected on first screen	4	16	1
Mean age at diagnosis, years (range)	46 (34–54)	49 (32–68)	45 (39–51)
<i>Tumour size (cm)</i>			
DCIS	1	12	1
≤0.1 (micro-invasive)	0	3	1
0.1–0.5	0	8	0
>0.5–1.0	4	12	0
>1.0–2.0	4	4	0
>2.0	0	1	0
Node-positive	0	3	0
<i>Grade of invasive cancers</i>			
1	0	3	0
2	3	14	0
3	5	9	0

Passaperuma K, BJC 2012;  
107:24-30

## Devenir des patientes dépistées qui n'avaient pas de cancer connu auparavant

*Treatment and follow-up (n = 41)*

Adjuvant chemotherapy given <sup>d</sup>	13 (32)
Median years since diagnosis, overall (range) <sup>e</sup>	8.1 (2.2–13)
Prevalent cancers	8.7 (3–13)
Incident cancers	6.6 (2.2–12)
Local recurrence/new primary <sup>f</sup>	3 (18)
Metachronous contralateral cancer	0
Distant recurrence	1 (2)
Survival status	
Death, breast cancer	1 (2)
Death, other cause <sup>g</sup>	3 (7)
Alive, cancer-free	37 (90)

**Une métastase, un décès par cancer**

Passaperuma K, BJC 2012; 107:24-30

Comparaison  
des cancers  
infiltrants  
BRCA1 et  
BRCA2

Characteristic	No. of cancers (%)		P-values
	BRCA1 (n = 23)	BRCA2 (n = 14)	
Mean size, cm (range)	1.1 (0.3–3)	0.89 (0.4–2)	0.29
<i>Nodal status</i>			1
Negative	20 (87)	13 (93)	
Positive	3 (13)	1 (7)	
ER-positive	8 (35)	12 (86)	0.006
PR-positive	5 (22)	10 (71)	0.005
HER2-positive	1 (4)	1 (7)	1
<i>Grade</i>			0.12
1	1 (4)	2 (14)	
2	10 (43)	9 (64)	
3	12 (52)	3 (21)	
<i>Chemotherapy given</i>			0.04
Yes	14 (61)	3 (21)	
No	9 (39)	11 (79)	



# IRM, BRCA et dépistage après 50 ans

- Métaanalyse de six essais
  - L'ajout de l'IRM a la mammographie augmente la sensibilité du dépistage: 94% (77-98,7) versus 38,1% (22,4-56,7%)  $p < 0,001$
  - Même sensibilité qu'avant 50 ans: 94% (77-98,7) versus 93,2% (95-79,3)  $p = 0,79$
- L'IRM est utile après 50 ans

# La mammographie apporte-t-elle quelque chose en plus que l'IRM

- Méta-analyse: BRCA1: 1219 et BRCA2: 732
- BRCA1:
- Pas de bénéfice statistiquement significatif à l'ajout de la mammographie (gain en sensibilité de 3%)
  - Avant 40 ans la mammographie augmente la sensibilité de 9,3% , en l'absence de mammographie 6,5% des cancers n'auraient pas été détectés. Entre 41 et 50 ans 2,7% de cancers détectés en sus, après 50 ans: 3,4%
- BRCA2:
  - Gain en sensibilité de 12,6% , cependant avant 40 ans 33% des cancers détectés par la mammographie seule

## Cancers détectés uniquement par la mammographie

No.	Mutation status	Age at diagnosis	Tumour type	Invasive tumour size
1	<i>BRCA1</i>	31	DCIS	—
2	<i>BRCA1</i>	33	DCIS	—
3	<i>BRCA1</i>	40	IDC	1–2 cm
4	<i>BRCA1</i>	42	DCIS	—
5	<i>BRCA1</i>	56	IDC	<1 cm
1	<i>BRCA2</i>	36	DCIS	—
2	<i>BRCA2</i>	37	DCIS	—
3	<i>BRCA2</i>	35	IDC	<1 cm
4	<i>BRCA2</i>	36	IDC	1–2 cm
5	<i>BRCA2</i>	37	ILC	2–5 cm
6	<i>BRCA2</i>	39	Other	NA
7	<i>BRCA2</i>	42	DCIS	—
8	<i>BRCA2</i>	53	DCIS	—
9	<i>BRCA2</i>	44	ILC	>5 cm
10	<i>BRCA2</i>	47	ILC	>5 cm
11	<i>BRCA2</i>	51	NA	NA

# Dépistage organisé des femmes à haut risque: étude de l'Ontario

- Mutation connue BRCA1 ou 2 ou d'un autre gène, personne avec des antécédents familiaux de mutation, histoire familiale évocatrice d'un cancer héréditaire avec un risque estimé  $\geq 25\%$  ou une irradiation thoracique avant 30 ans
- 2150 femmes de 30 à 69 ans, IRM et mammographie numérique annuelle, 72% < 50 ans. Résultats à un an
- 554 avec une anomalie radiologique (25,8%) 197 ont eu une biopsie (9,2%)
  - Rappels: plus fréquents en cas d'anomalie isolée à l'IRM: 15,1% (13,8-16,4%)  $p < 0,001$  par rapport à une anomalie vue sur la mammo et l'IRM: 4,7% ou sur la mammographie seule: 6,4%

# Dépistage organisé des femmes à haut risque: étude de l'Ontario

- 35 cancers détectés:
  - Aucun par la mammographie seule
  - 23 par L'IRM seule (10,7/1000)
  - 12 par l'association des deux
- PPV la plus élevée pour l'association des deux examens: 12,4% (7,3-19,3%) contre 7,1% pour l'IRM seule
- Taux de détection plus élevé pour les cancers infiltrants: 12,6/1000 que pour les CIC (3,7/1000)
- Taux de détection plus élevé après 50 ans 23,3/1000 vs 13,3/1000 et en cas de mutation BRCA prouvée: 30,8/1000 vs 6,9/1000

# Dépistage IRM et participation

- 1057 femmes à risque (>20%) aux USA
- Militaires avec une prise en charge intégrale de l'IRM
- Seulement 23% ont effectué l'IRM de dépistage proposée:
  - 15% de celles avec un risque entre 20 et 24%
  - 24% de celles avec un risque de 25 à 29%
  - 36% de celles avec un risque de 30 à 39%
  - 50% de celles avec un risque supérieur à 40%

## Et l'échographie?

- 221 patientes mutées BRCA1 ou 2 en Allemagne
- Suivi par mammographie, IRM annuelle et échographie tous les 6 mois
- 27 cancers dépistés chez 25 patientes
- Sensibilité:
  - Échographie: 77%
  - Mammographie: 27%
  - IRM: 100%
- 3 tumeurs détectées uniquement par l'échographie

# Dépistage ovarien?

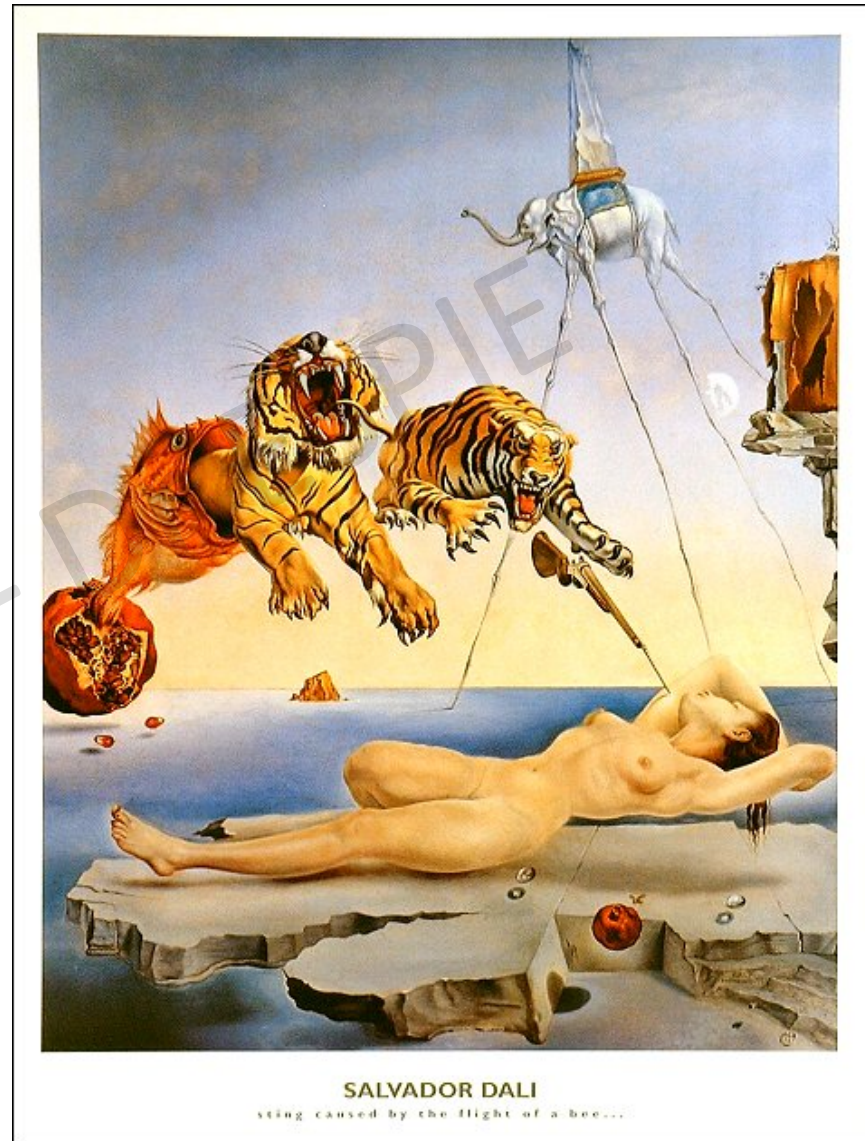
- Ovaires :
- Examen clinique gynécologique annuel
- Pas d'imagerie systématique ni dosage du CA 125 en raison d'une sensibilité et d'une spécificité jugées insuffisantes

CGMMP - DR ESPIE



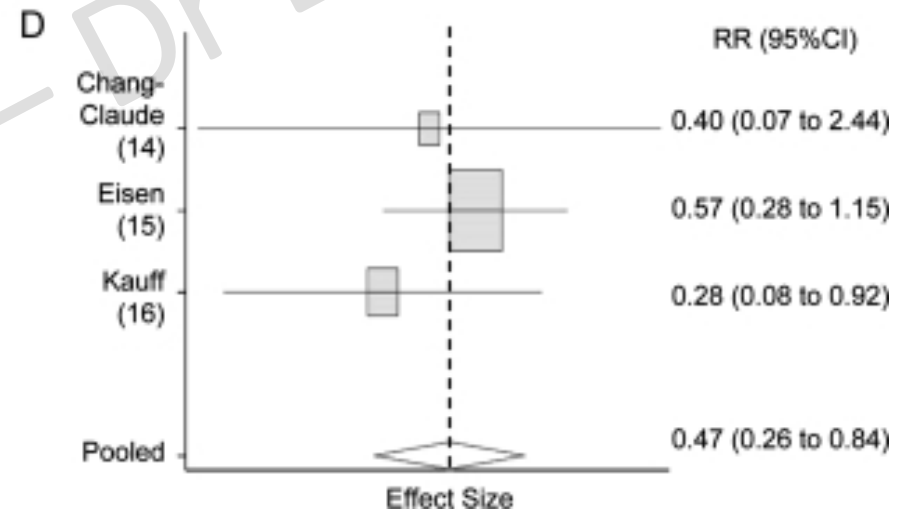
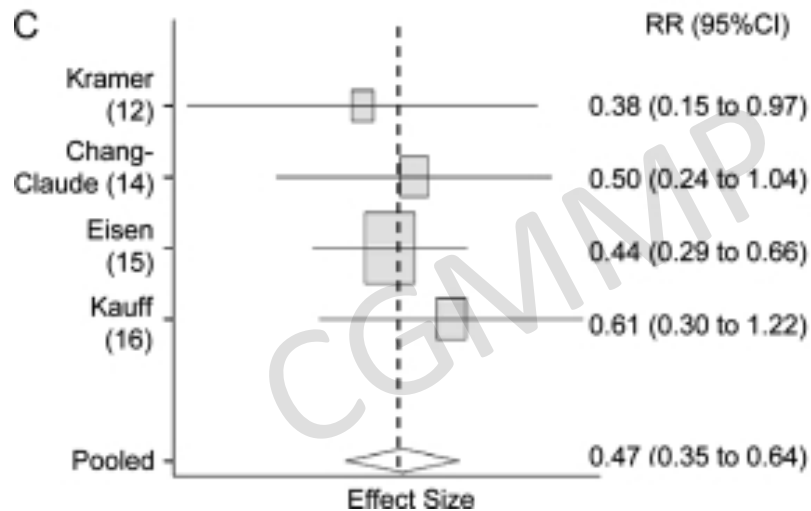
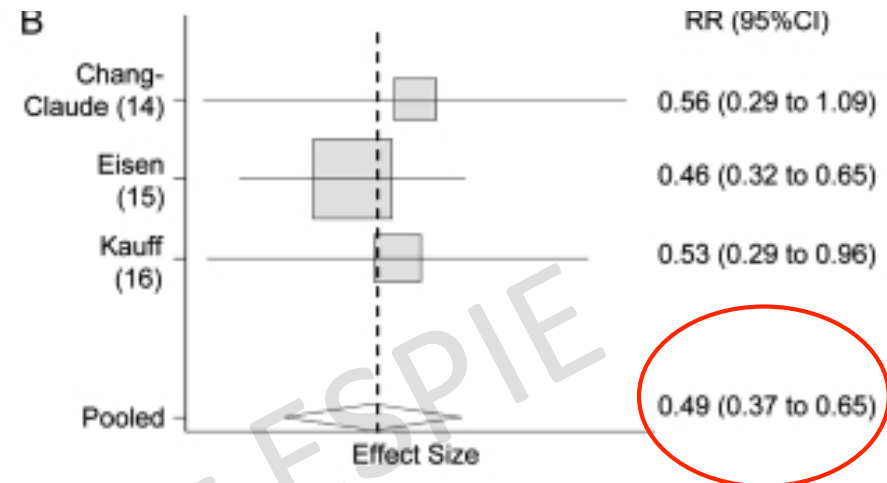
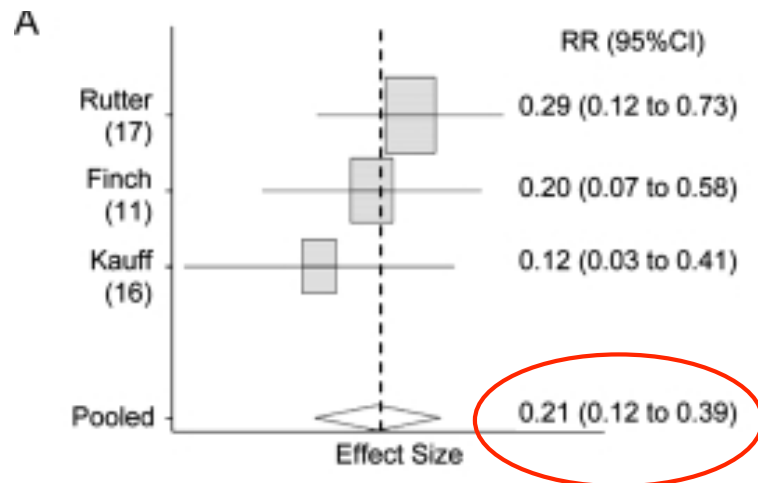
## Chirurgie de réduction du risque

- Annexectomie
- Mastectomie



SALVADOR DALÍ

sting caused by the flight of a bee...



Réduction du risque associé à l'annexectomie: **A: cancer de l'ovaire BRCA1/2, B: cancer du sein BRCA 1/2, C: cancer du sein BRCA1, D: cancer du sein BRCA2**, Rebbek TR et al JNCI 2009

# Chirurgie prophylactique et risque (1)

- Étude prospective de cohorte: 2482 femmes avec une mutation BRCA authentifiée entre 1974 et 2008
- Pas de cancer du sein apparu chez les 247 femmes ayant eu une mastectomie prophylactique versus 98 apparus parmi les 1372 femmes n'en ayant pas eu (7%)
- En cas d'annexectomie prophylactique:
  - 1,1% de cancers des ovaires secondairement, 11,4% de cancers du sein, 3% de décès (toutes causes)
- En l'absence d'annexectomie prophylactique
  - 5,8% de cancers des ovaires, 19,2% de cancers du sein, 10% de décès

# Chirurgie prophylactique et risque (2)

- Annexeomie et réduction du risque:
  - De cancer des ovaires
    - Après avoir eu un cancer du sein: HR = 0,31 (0,12-0,82)
    - Sans avoir eu de cancer du sein: HR = 0,15 (0,04-0,63)
  - D'un premier cancer du sein:
    - BRCA1: HR = 0,63 (0,41-0,96)
    - BRCA2: HR = 0,36 (0,16-0,82)
  - De mortalité:
    - Toutes causes: HR = 0,40 (0,26-0,61)
    - Par cancer du sein: HR = 0,44 (0,26-0,76)
    - Par cancer des ovaires: HR = 0,25 (0,008- 0,75)

# THS BRCA et annexectomie

- Étude aux Pays Bas
- Pas de bénéfice au niveau mammaire à effectuer une annexectomie:
- HR 1,09 (0,67–1,77)
- Problèmes méthodologique?
- Logique dans ce cas que le THS n'ai pas d'effet délétère

## Annexectomie et réduction du risque mammaire

- Au cours d'un suivi de 5,6 ans, 350 nouveaux cas de cancers du sein diagnostiqués
- Parmi les femmes avec une mutation BRCA1 ou BRCA2, l'annexectomie n'a pas été associée au risque mammaire par rapport aux femmes qui n'en ont pas pratiqué: HR = 0,96 ( 0,73 – 1,26 p = 0,76) pour BRCA1 et 0,65 (0,37 - 1,16 p = 0, 14) pour BRCA2
- En analyse stratifiée l'annexectomie a eu un effet positif pour le risque de cancer du sein diagnostiqué avant 50 ans uniquement en cas de mutation BRCA2 : HR = 0,18 (0,05 – 0,63; p = 0,07)
- Pas d'association pour BRCA1 : HR = 0,79 (0,55 – 1,13, P =0,51).

# Annexectomie et risque de cancer du sein controlatéral

- 1781 patientes avec un cancer du sein et une mutation BRCA1 et 503 avec une mutation BRCA2
- 9,8 ans de suivi
- 179 (7,8%) de cancers controlatéraux
- Taux cumulé à 10 ans de 13% et de 26% à 20 ans
- Pas de réduction du risque liée à l'annexectomie: HR = 0,92 (0,68-1,25)
  - BRCA1: HR = 0,98 (0,71-1,30)
  - BRCA2: HR = 0,75 (0,30-1,89)

La mastectomie  
prophylactique bilatérale  
améliore-t-elle la  
« survie »





# L'ablation des seins chez les femmes à haut risque: est-ce efficace?

- Les études vont comparer des femmes « mutées » ayant effectué ou pas une chirurgie préventive, le plus souvent chez des femmes ayant déjà eu un cancer du sein
- Il n'y a pas d'étude randomisée
- Il n'y a pas d'étude comparant la surveillance rapprochée par IRM et la chirurgie préventive
- La mastectomie prophylactique réduit le risque de survenue de cancers

# Étude de Rotterdam

- 570 patientes mutées dont 212 ont effectué une mastectomie bilatérale
- 57 cancers du sein apparus dans le groupe surveillance (28%), 0 dans le groupe mastectomie bilatérale
- 4 décès par cancer du sein dans le groupe surveillance, 1 décès dans le groupe mastectomie bilatérale; HR = 0,29 (0,02-2,61)  
NS

# Mastectomie controlatérale et survie

- 105 patientes avec une mutation BRCA ayant eu un cancer du sein et une mastectomie controlatérale comparées à 593 patientes mutées n'ayant pas effectué de mastectomie controlatérale entre 1985 et 2010
- Médiane de suivi 9 ans
- Pas de cancer survenu en cas de mastectomie, 33% dans le groupe surveillance à une médiane de suivi de 8,6 ans
- 89% de survie à 10 ans en cas de mastectomie controlatérale contre 71% dans le groupe surveillance  $p < 0,001$
- Le bénéfice persiste après ajustement sur l'annexectomie, le grade et le stade; HR = 0,37 (0,17-0,80)

# Mastectomie controlatérale et survie

- Étude rétrospective: 390 patientes avec une mutation BRCA et un cancer du sein de stade I ou II traitées initialement par mastectomie uni ou bilatérale. 181 patientes ont eu une mastectomie controlatérale
- Médiane de suivi: 14,3 ans (0,1-20)
- 79 décès au cours du suivi (18 dans le groupe mastectomies bilatérales et 61 dans le groupe mastectomie unilatérale) soit un taux de survie de 88% (83-93%) versus 66% (59-73%)
- HR = 0,52 (0,29-0,93)
- Cette réduction du risque de décès est surtout observée lors de la deuxième décennie de suivi

# Mastectomie controlatérale et survie

- Étude hollandaise: 583 patientes avec un cancer du sein associé à BRCA entre 1980 et 2011
- 242 patientes (42%) ont effectué une mastectomie controlatérale et 341 (58%) ont poursuivi une surveillance
- Médiane de suivi 11,4 ans
- 2% de cancers apparus en cas de mastectomie contre 19% dans le bras surveillance ( $p < 0,001$ )
- Mortalité réduite en cas de mastectomie: HR = 0,49 (0,29-0,82)
- Mais davantage d'annexectomie (80% vs 69%,  $p = 0,002$ ) chez les femmes ayant opté pour la mastectomie

# Mastectomie controlatérale et survie

- Bénéfice en faveur de la mastectomie surtout:
  - Chez les patientes de moins de 40 ans
  - Chez les patientes avec des tumeurs de bas grade
  - Pas en cas de tumeur triple négative
  - En l'absence de chimiothérapie

B.A.M. Heemskerk-Gerritsen , IJC 2015; 136 : 668-677

# Mastectomie avec conservation de la PAM

- Peu d'études, pas d'étude randomisée
- Étude rétrospective de 201 patientes BRCA1/2 ayant effectué une mastectomie avec conservation de la PAM entre 2007 et 2014 (397 seins opérés)
- 62,2% de mutation BRCA1, 37,8% BRCA2
- 150 patientes pour une chirurgie de réduction de risque (148 mastectomies bilatérales), 51 à visée thérapeutique (48 bilatérales)
- Âge moyen 41 ans
- Découverte de 6 cancers

# Mastectomie avec conservation de la PAM

- Envahissement de la PAM chez 3 patientes opérées à but thérapeutique (5,8%)
  - Nécrose et perte de la PAM dans 17 cas (4,3%)
  - Durée moyenne de suivi: 32,6 mois(1-76)
  - 4 rechutes mammaires, 3 chez des patientes opérées à but thérapeutiques et 1 chez une patiente opérée en préventif
- Nécessité d'un plus long suivi



# Mastectomie avec conservation de la PAM (MCP) et BRCA

- Revue rétrospective regroupant 9 institutions
- 548 MCP chez 346 patientes âgées de 41 ans (34,5-47,5)
- MCP bilatérale chez 202 femmes et 144 unilatérales après traitement d'un cancer controlatéral
- 201 patientes mutées BRCA1 et 145 mutées BRCA2
- Médiane de suivi 34 mois
- Aucun cancer apparu
- En l'absence de mastectomie 22 cancers attendus
- Quelle surveillance?

# Chirurgie prophylactique

Une alternative à la surveillance  
Ce n'est pas une décision simple  
Il existe des effets indésirables liés à l'anesthésie , aux techniques de reconstruction  
C'est un choix individuel



# Acceptation de la mastectomie préventive

- Dans les pays anglo-saxons acceptabilité dans environ 50% des cas, pas plus de 30% dans les pays latins
- Quel est le retentissement psychologique à long terme? (résultats immédiats contradictoires)
- Quel est le retentissement lorsqu'on y ajoute une ovariectomie bilatérale?
- Suis-je toujours une femme?
- **Mais effet Angelina Joly**

## Mastectomie prophylactique, vie sexuelle et affective (Angers)

- 13% d'appréhension à toucher les seins reconstruits
- 15,2% gênées pour se mettre en maillot de bain
- 27% gênée pour se regarder dans le miroir
- 46% gênée de se dévêtir devant leur conjoint
- 37% des conjoints gênés de voir leur femme torse nu
- 50% des patientes ont montré le résultat final à leur entourage
- La moitié des patientes ont eu une modification de leur vie sexuelle
- Diminution de la libido et de la fréquence des rapports: 34%
- Reprise des activités sexuelles normales: 23,9%

# Annexectomie prophylactique et sexualité

- 206 patientes à risque, 119 participantes
- 52 ans (moyenne)
- Dysfonction sexuelle: 74%
- Diminution du désir sexuel: 73%
  - Difficulté de lubrification:44%
  - Diminution de la satisfaction sexuelle:41%
  - Dyspareunie: 28%
  - Difficultés pour obtenir un orgasme: 25%

# Annexectomie, sexualité et THS

- 294 femmes avec annexectomie de réduction du risque comparées à 1228 témoins
- Sexualité évaluée par un questionnaire (SAQ)
  - Moins de plaisir sexuel  $p = 0,009$
  - Plus d'inconfort  $p < 0,001$
  - Relations sexuelles moins fréquentes  $p = 0,007$
  - Moins d'inconfort en cas d'utilisation d'un THS
    - Pas de différence en termes de plaisir

# Contraception orale, THS et BRCA

CGMMP — DRESPIE



Peut-on  
prescrire la  
pilule en cas  
de mutation  
BRCA?



# CO et cancer du sein: Méta-analyse <sup>(1)</sup>

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer

- 54 études reprises; 53 297 cancers versus 100 239 témoins : **RR = 1,07 (+/- 0,017)**
  - RR = 1,24 (IC: 1,15- 1,33) si CO en cours et pour les dix ans qui suivent
  - RR = 1,01 (IC: 0,95- 1,05) après dix ans d'arrêt

Lancet 1996; 347: 1713-1727

# CO et cancer du sein: Méta-analyse

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer

- Promotion de tumeurs déjà initiées ? (idem grossesse)
- Avance au diagnostic ? (cf stade précoce)
- Promotion de tumeurs moins agressives ?
- Rôle particulier des hormones exogènes pendant l'adolescence?
- Rôle particulier en cas de mutation chromosomique (BRCA1/2 ...) ?

## CO, BRCA et cancer du sein une méta-analyse

- 18 études inclues, regroupant 2855 femmes avec un cancer du sein et 1503 avec un cancer de l'ovaire
- Pas d'augmentation significative du risque:
- **SRR = 1,13 (0,88-1,45)**
- Pas d'effet durée
- Risque majoré pour les pilules prescrites avant 1975 :  
SRR = 1,47 (1,06-2,04)
- BRCA1 SRR = 1,09 (0,77-1,54)
- BRCA2 SRR = 1,15 (0,61-2,18)

## CO, cancer de l'ovaire et BRCA

- Méta-analyse, 1503 cas de cancers de l'ovaire associés à une mutation BRCA1/2 repris dans 18 études
- **SRR = 0,5 (0,33-0,75)**
- 36% de réduction du risque pour chaque 10 ans supplémentaires d'utilisation (SSR = 0,64 IC: 0,53-0,78)  $p < 0,001$
- Pas d'élévation du risque de développer un cancer du sein

# CO, BRCA cancer du sein, cancer des ovaires méta analyse 2011

- Cancer des ovaires: 3 études cas-témoins retenues, 6 études exclues pour des problèmes méthodologiques
  - BRCA1: OR = 0,56 (0,49-0,69)
  - BRCA2: OR = 0,49 (0,32-0,77)
  - BRCA1 + BRCA2: OR = 0,57 (0,47-0,70)
  - Effet durée  $p < 0,001$
- Cancer du sein
  - Études hétérogènes
  - BRCA1: 1,08  $p = 0,250$
  - BRCA2: 1,03  $p = 0,788$
  - Mais une étude de cohorte montre un risque augmenté pour BRCA1: OR = 1,48 (1,14-1,92)

## CO et BRCA méta analyse 2000-2012

- 8 études sur le cancer du sein, six sur le cancer de l'ovaire
- **Sein: OR = 1,21 (0,93-1,58)**
  - BRCA1: OR = 1,19 (0,92-1,55)
  - BRCA2: OR = 1,36 (0,93-1,58)
  - Pas d'effet durée
- **Ovaire: OR = 0,58 (0,46-0,73)**
  - BRCA1 : OR = 0,55 (0,47-0,66)
  - BRCA2: OR = 0,65 (0,34-1,24)

# Méta analyse 2014 et cancer du sein/ovaires

- 7 études
- Pas d'élévation du risque pour les études cas-témoins:
  - ES = 0,78 (0,59-1,04)
- Augmentation du risque pour les études prospectives:
  - ES = 1,59 (1,32-1,92)
- Pas d'effet durée mis en évidence
- Réduction du risque de cancer des ovaires entre 33 et 80% pour BRCA1 et entre 58 et 63% pour BRCA2

## CO, BRCA1 et âge

- Étude cas témoins (1048 cas/1084 témoins) mise en évidence d'un risque différent en fonction de l'âge de début de la contraception orale pour les femmes mutées BRCA1.
- Petit excès de risque : OR = 1,18 (1,03-1,36)
- **Pilule débutée avant 20 ans : OR = 1,45 (1,20-1,75)**
- Entre 20 et 25 ans : OR = 1,19 (0,99-1,42)
- Cette élévation du risque est limitée aux cancers du sein survenant avant 40 ans, il n'y a pas d'élévation associée à la pilule au-delà : OR = 0,97 (0,79-1,20)



# CO, BRCA et risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral

- Étude WECARE
- 705 femmes avec un cancer du sein asynchrone, 1398 avec un cancer du sein unilatéral dont 181 (109/72) femmes mutées BRCA1/2
- Pas d'augmentation du risque en l'absence de mutation:
  - RR = 0,87 (0,66-1,15)
- Pas d'augmentation du risque en cas de mutation BRCA2
  - RR = 0,82 (0,31-3,13)
- Augmentation non significative du risque en cas de mutation BRCA1
  - RR = 2,28 (0,72-7,83), pas d'effet durée

## Conclusion (CO et BRCA)

- Résultats hétérogènes (études retenues ou non, études cas-témoins, études prospectives regroupées ou non...)
- Ne pas prescrire la CO pour autre chose que la contraception
- Éviter de la prescrire avant 20 ans en cas de mutation BRCA1 ?

## RECOMMANDATION INCA sur la contraception

- *L'utilisation d'une contraception, oestroprogestative ou progestative, quelle que soit sa voie d'administration, peut être proposée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes de cancer du sein*

CGMMP — DRAFT

## Grossesse après cancer du sein et BRCA

- Étude cas/témoins (128 « mutées avec grossesse »/269 « mutées sans grossesse »)
- Pour les cas, en moyenne: taille tumorale = 2,5 cm, 40% de N+, 79% RE négatif
- Survie à 15 ans: 91,5% versus 88,6%
- HR = 0,76 (0,31–1,91; p = 0,56)
- Pas de pronostic aggravé

En cas de mutation BRCA, le THS augmente-t-il le risque?



# Annexectomie prophylactique

- Induction d'une ménopause brutale
  - À court terme: bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, insomnie, sécheresse vaginale, dyspareunie, troubles sexuels
  - À plus long terme: troubles urinaires et atrophie vulvaire, ostéoporose, accidents coronariens, Alzheimer?
  - Mortalité précoce

# Annexectomie prophylactique et sexualité

- 206 patientes à risque, 119 participantes
- 52 ans (moyenne)
- Dysfonction sexuelle: 74%
- Diminution du désir sexuel: 73%
  - Difficulté de lubrification: 44%
  - Diminution de la satisfaction sexuelle: 41%
  - Dyspareunie: 28%
  - Difficultés pour obtenir un orgasme: 25%

# Annexectomie, sexualité et THS

- 294 femmes avec annexectomie de réduction du risque comparées à 1228 témoins
- Sexualité évaluée par un questionnaire (SAQ)
  - Moins de plaisir sexuel  $p = 0,009$
  - Plus d'inconfort  $p < 0,001$
  - Relations sexuelles moins fréquentes  $p = 0,007$
  - Moins d'inconfort en cas d'utilisation d'un THS
    - Pas de différence en termes de plaisir



# Annexectomie et morbi-mortalité

- Étude de la Mayo Clinic:
- L'annexectomie est associée à:
  - Une augmentation de la mortalité (toutes causes) de 28% et de 67% avant 45 ans
  - Une élévation des maladies coronariennes de 33%, des AVC de 62%, de problèmes cognitifs de 60%, de Parkinson de 80%, d'ostéoporose et de fractures de 50%...

Shuster LT, Maturitas. 2010; 65:161–166

Faubion SS, Climacteric. 2015; 18(4):483–91

# THS et BRCA: efficacité / symptômes

- Étude prospective observationnelle: 178 femmes non ménopausées à haut risque de cancer de l'ovaire
- 57 ont opté pour une chirurgie de réduction du risque et 121 pour une surveillance
- Questionnaires avant la chirurgie, à trois et à 9 mois (FACT-ES et SAQ)
- En cas de chirurgie 27 utilisatrices de THS et 30 non utilisatrices

## THS et BRCA: efficacité / symptômes

- Chez les utilisatrices réduction des symptômes liés à la carence hormonale ( $p < 0,001$ ) et diminution de l'inconfort sexuel ( $p < 0,001$ )
  - Pas de différence entre les utilisatrices d'un THS et les femmes ayant opté pour la surveillance
  - Les femmes actives sexuellement sont plus nombreuses dans le groupe THS
- Effet positif

## THS après annexectomie et BRCA

- Modèle de Markov pour apprécier l'impact de l'annexectomie et du THS
- Gain en espérance de vie de 4,65 ans chez une femme « mutée » de 30 ans avec une annexectomie sans THS et de 2,63 ans pour une femme « mutée » de 40 ans et prenant un THS à vie
- L'effet du THS varie d'un gain de 0,79 ans à une perte de 1,09 ans fonction de l'âge lors de l'ovariectomie, de la durée du traitement et d'une mastectomie associée ou non

## THS après annexectomie et BRCA

- L'utilisation d'un THS de l'annexectomie à 50 ans est associée à
  - Une légère diminution de l'espérance de vie pour une femme de 30 ans (0,34 an)
  - Pas de réduction pour une femme de 35 ans (0,08 an)
  - Un petit gain pour une femme de 40 ans (0,17 an)
- En cas de mastectomie bilatérale associée, gain en espérance de vie lié au THS entre 0,39 et 0,79 ans

## THS après annexectomie et BRCA

- 462 femmes avec une mutation, évaluation de l'incidence du cancer du sein chez 155 femmes avec annexectomie et chez 307 sans
- Suivi post opératoire: 3,6 ans
- 114 utilisatrices d'un THS (60% en cas d'annexectomie)
- Réduction du risque de cancer du sein: HR =0,40 (0,18-0,92)
- En cas d'utilisation d'un THS même niveau de réduction du risque: HR = 0,37 (0,14-0,96)

*Rebbeck TR, J Clin Oncol 23:7804-7810. © 2005*

# THS, BRCA1 et survenue d'un cancer du sein

- Étude cas-témoins: 472 femmes ménopausées avec une mutation BRCA1
- HR = 0,58 (0,35-0,96) p = 0,03 en cas d'utilisation d'un THS
- Estrogènes seuls: OR = 0,51 (0,27-0,98) p = 0,04
- Estrogènes + progestatifs: OR = 0,66 (0,34-1,27) p = 0,21
- Pas de modification des résultats en fonction de la durée d'utilisation du THS ni en fonction du délai éventuel depuis l'arrêt

## THS, BRCA1 et Cancer du sein

- Pas de différence en fonction des RE
- Résultats identiques que la ménopause soit naturelle ou chirurgicale
- Les estrogènes pourraient induire la différenciation de cellules pré-cancéreuses ou leur apoptose et avoir un effet préventif, ils pourraient accroître l'expression de BRCA (non muté) et favoriser la stabilité génétique
- Le tamoxifène ou l'ovariectomie agissent à un stade plus tardif de la carcinogenèse sur des cellules cancéreuses



## THS, BRCA, WHI et cancer du sein

- 73 femmes porteuses d'une mutation BRCA et ayant eu une annexectomie
- 40 ont eu en sus une hystérectomie, 33 ont pris un THS, 17 par estrogènes seuls et 14 par estro-progestatifs
- Même taux d'utilisation du THS en cas d'hystérectomie ou non y compris depuis les résultats de la WHI
- 3 cancers du sein apparus parmi les 17 utilisatrices d'estrogènes, aucun sous E + P parmi 14 utilisatrices
- 9 cancers du sein apparus parmi les 29 non utilisatrices

## THS, BRCA et cancer du sein controlatéral

- Étude WECARE: 705 femmes avec un cancer du sein asynchrone, 1398 avec un cancer du sein unilatéral dont 181 porteuses d'une mutation
- Pas d'élévation du risque chez les femmes sans mutation  
BRCA: RR = 1,09 (0,84–1,42) ni en cas de mutation: BRCA1, RR = 0,87 (0,22–3,54) et BRCA2, RR = 0,58 (0,15–2,25)
- Effectifs très faibles

# THS, BRCA1 et risque de cancer du sein

- Études cas/témoins 432 paires de femmes avec une ménopause naturelle ou chirurgicale et porteuses d'une mutation BRCA1
- Durée moyenne d'utilisation du THS de 4,3 (0,05-18) et 4,4 (0,10-25) ans
- **Utilisatrices versus non utilisatrices: OR = 0,80 (0,55–1,16; p = 0,24)**
- Pas de différence en fonction du type de ménopause, de la durée d'utilisation ou du type de THS
- THS non contre indiqué

# RECOMMANDATIONS INCA pour le THM

*Le THM peut être proposé chez les femmes symptomatiques porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et indemnes de cancer du sein, après annexectomie bilatérale, même sans mastectomie*

- Chez les femmes sans symptômes climatiques mais ayant eu une annexectomie avant l'âge de 45 ans, le THM peut se discuter*
- La durée de prescription obéit aux mêmes recommandations que celles de la population générale (durée minimale nécessaire)*
- Pour les femmes ayant un antécédent de cancer du sein, le THM est contre-indiqué*

# Recommandations INCA 2017

---

CGMMP Dr ESPIE

## Avant 30 ans

- Pas d'imagerie mammaire sauf antécédent familial précoce
- Examen clinique annuel
- Si nécessaire, IRM seule, à débiter 5 ans avant l'âge de survenue du plus jeune cancer dans la famille

## A partir de 30 ans jusqu'à 65 ans

- Examen clinique tous les six mois
- IRM et mammographie concomitante annuelle
- Mammographie numérique avec une seule incidence oblique externe
- Échographie laissée à l'appréciation du radiologue en fonction des anomalies objectivées sur les autres examens

## Après 65 ans

- Mammographie numérique annuelle avec deux incidences
- Pas de limite d'âge, arrêt en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie

CGMMP – Dr ESPÉ



# Imagerie

- Par des radiologues habitués à ce dépistage
- Toutes les modalités d'imagerie effectuées par la même équipe radiologique avec un accès à toutes les modalités de biopsies y compris sous IRM

CGMMP – DR ESPIE

## En cas de mastectomie bilatérale

- Surveillance clinique annuelle
- Pas de surveillance radiologique systématique
- Imagerie à discuter en fonction des signes cliniques ou fonctionnels

CGMMP — Dr. ESPIÉ

# Dépistage du cancer des annexes

- Examen pelvien clinique annuel
- Pas d'examen complémentaire de dépistage recommandé

CGMMP – Dr ESPIE

# Chirurgie de réduction du risque

- Pas de recommandation de chirurgie mammaire de réduction du risque avant 30 ans
- Pas de recommandation de chirurgie annexielle de réduction avant 40 ans

CGMMP – Dr. ESPÉ

# Mastectomie bilatérale

- Possible à partir de 30 ans jusqu'à 65 ans
- Conservation possible de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM)
- Avec ou sans reconstruction mammaire immédiate ou différée

# Annexectomie bilatérale

- En cas de mutation BRCA1/2
- À partir de 40 ans (voire 45 ans pour BRCA2)
- Par voie laparoscopique, extraction de la pièce sous protection d'un sac endoscopique
- Exploration complète et systématique du péritoine
- Si épanchement péritonéal: étude cytologique

# Chimioprévention

- Les traitements hormonaux par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase en prévention primaire du cancer du sein doivent s'envisager dans le cadre d'essais cliniques

CGMMP – D1 ESPE

## Patientes porteuses d'une mutation et atteintes d'un cancer du sein

- Examen clinique tous les six mois
- IRM, mammographie deux incidences à un rythme annuel
- Échographie laissée à l'appréciation du radiologue
- À partir de 65 ans et sans limite d'âge examen clinique et mammographie annuelle



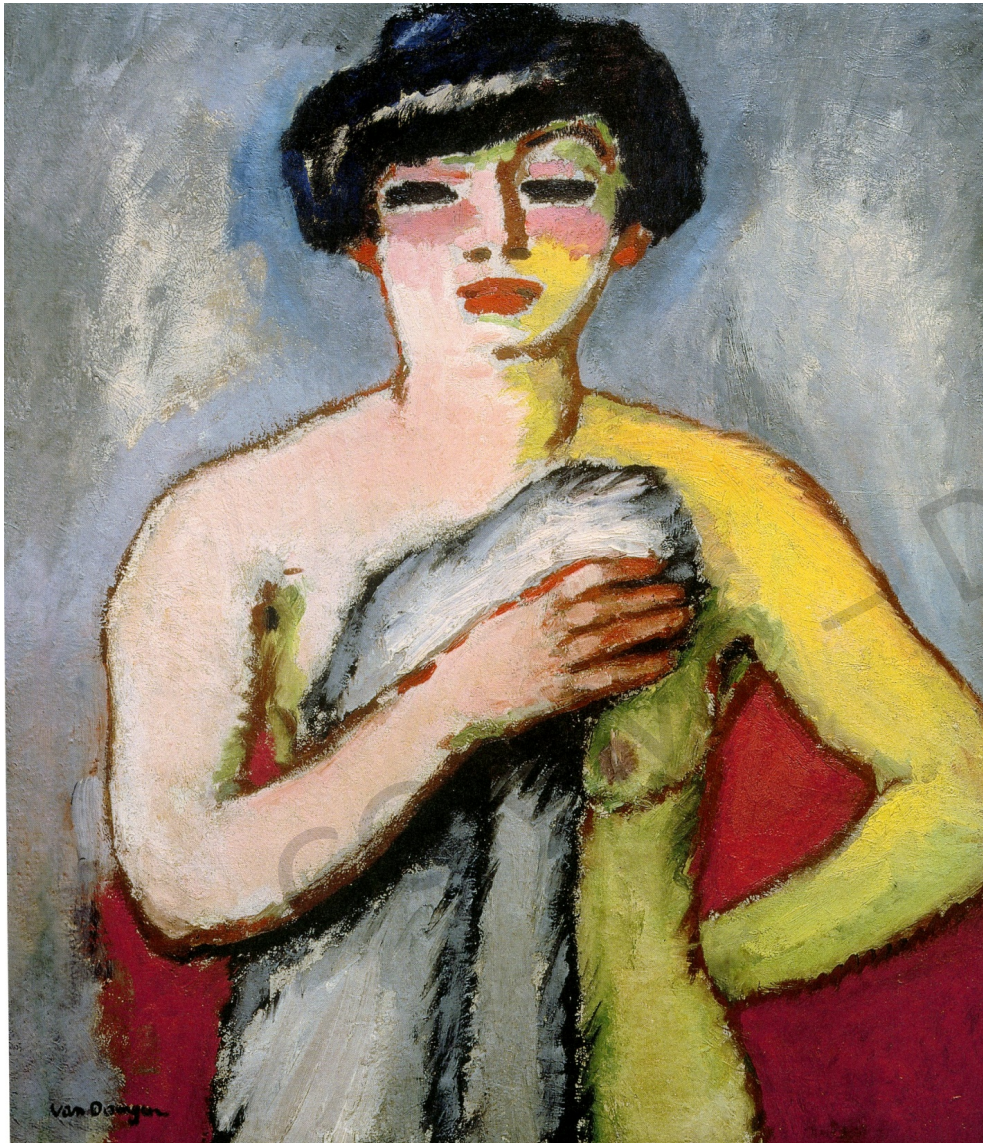
# Chirurgie de réduction du risque

- Mastectomie bi ou controlatérale à exposer aux patientes traitées pour cancer du sein
- Leur pertinence doit être mise en balance avec la probabilité d'évolution du cancer entre 3 et 5 ans
- En cas de cancer du sein de mauvais pronostic il est recommandé de laisser passer un délai pour s'assurer de l'absence d'évolution rapide du cancer
- Pas de chirurgie mammaire de réduction du risque si cancer des annexes de moins de 5 ans

## Annexectomie chez une patiente porteuse d'une mutation et atteintes d'un cancer du sein

- Annexectomie bilatérale recommandée quels que soient les gestes chirurgicaux mammaires effectués auparavant
- Âge de réalisation en fonction du pronostic du cancer

CGMMP – Dr. F. S. P. E.



Alternatives  
à la  
chirurgie?

# Alternatives en prévention du risque mammaire : chimioprévention

## ◎ Pas de données valides chez les femmes « mutées »

### ◎ Tamoxifène : Essai randomisé : *NSABP-1*

- 13388 femmes Gail  $\geq 1,67\%$  en 5 ans : 5 ans Tamoxifène vs placebo
- Suivi 4,2 ans; RR= 0.56, (95% CI: 0.43 -0.72)

### ◎ Inhibiteurs d'aromatase (patientes ménopausées)

- Essai MAP3
  - Exemestane, non mutées à risque
  - HR=0,35 (0,18-0,70)
- Essais IBIS2 (*Cuzick J, ASCO 2013*) (anastrozole) : randomisé vs placebo; 3864 femmes incluses avec facteurs de risque personnels et/ou familiaux, HR=0,47 (0,32-0,68)
- Essai LIBER (letrozole) : randomisé vs placebo, patientes porteuses de mutation BRCA1/2; résultats en attente

Pas d'AMM en prévention en France



ESPIE

Quels  
traitements en  
cas de  
mutation?

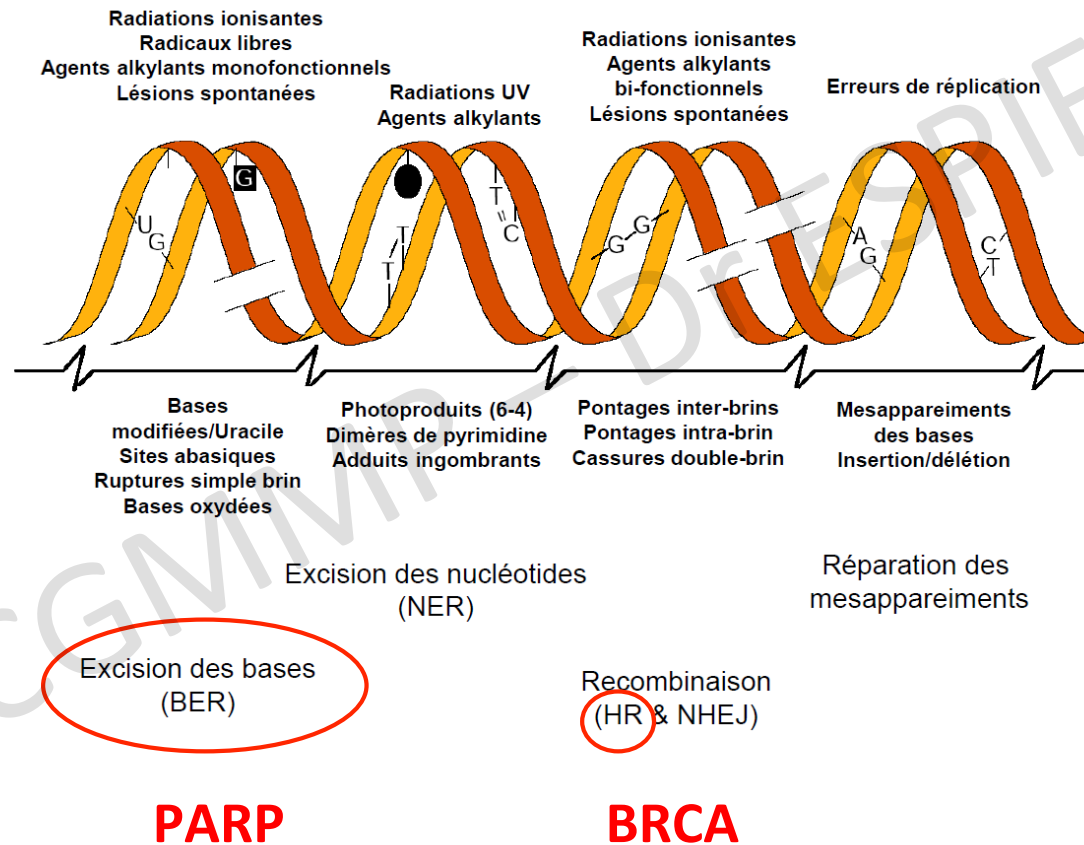
# Méta-analyse sur le traitement conservateur du cancer du sein en cas de mutation BRCA et le cancer controlatéral

- Risque de rechute homolatérale en cas de mutation et de traitement conservateur:
  - Globalement: RR = 1,45 (0,98-2,14)
    - Études cas témoins: RR = 1,60 (0,94-1,72)
    - Études prospectives: RR = 1,32(0,70-2,46)
    - La chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'annexectomie réduisent le risque de rechute
- Risque de cancer controlatéral:
  - Globalement: RR = 3,56 (2,50-5,08)
    - Études cas témoins: RR = 5 (2,97-8,40)
    - Études prospectives: RR = 2,9 (1,85-4,53)
    - La chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'annexectomie réduisent le risque de rechute

## Les inhibiteurs de PARP

- La polyADP ribose polynucléase (PARP) est une enzyme majeure de la voie de réparation de cassure de l'ADN
- En cas d'absence de l'enzyme PARP, les cassures des brins d'ADN sont normalement réparées par la voie de recombinaison homologue via BRCA
- Dans les tumeurs avec présence de mutation de BRCA1 ou BRCA2 et en présence des anti-PARP, deux systèmes de réparation seront défectueux menant à la mort cellulaire par arrêt de réplication

# Mécanismes de réparation de l'ADN



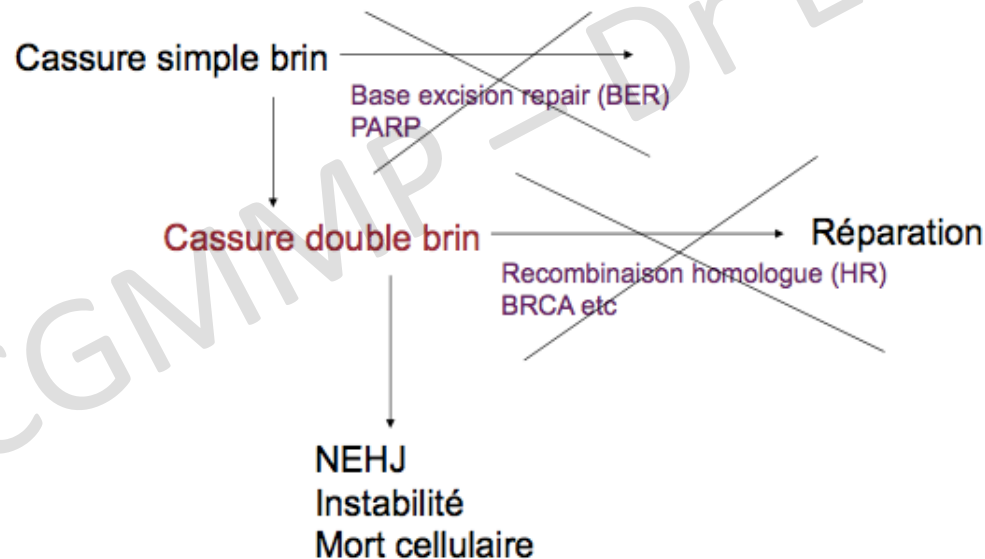


## Principe de létalité synthétique

- Létalité synthétique = défaut de 1 ou 2 gènes :
  - 1 seul gène défectueux → peu ou pas d'effet
  - 2 gènes défectueux de façon combinée → maladie et mort cellulaire
- Intérêt en cancérologie : la présence d'une telle altération dans les cellules tumorales les rendent dépendantes d'un mécanisme ce qui permet de le cibler sur le plan thérapeutique

# Inhibiteurs de PARP

- PARP impliqués dans la réparation des cassures simple brin
- Principe de la létalité synthétique



## Les inhibiteurs de PARP

- L'olaparib, un inhibiteur de PARP, a été récemment approuvé dans le traitement des cancers de l'ovaire métastatique présentant la mutation BRCA
- Il est à l'étude, ainsi que d'autres inhibiteurs PARP (veliparib, talazoparib, niraparib) dans les cancers du sein des femmes qui présentent une mutation de BRCA1 ou 2

# Olaparib, cancer de l'ovaire et BRCA

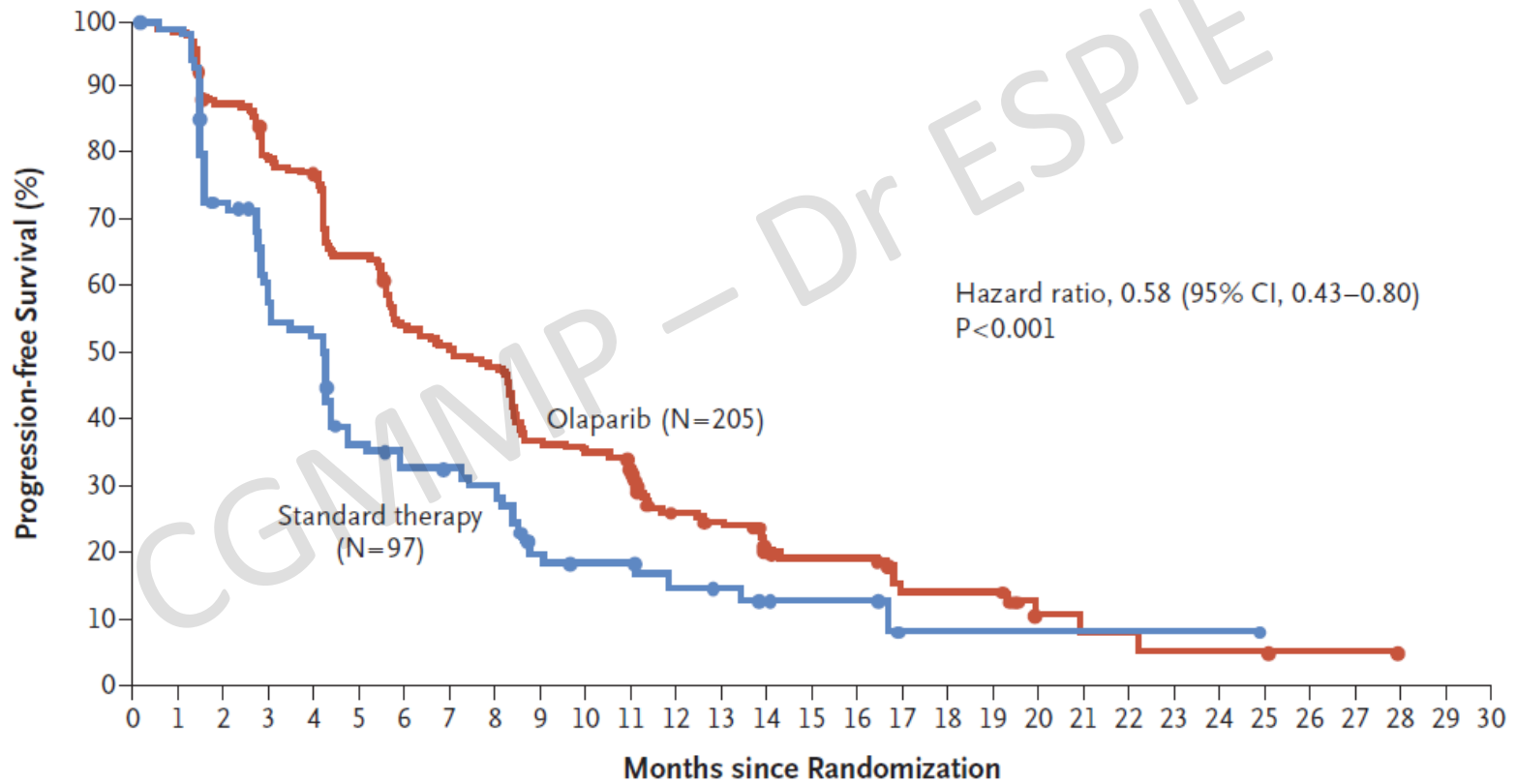
- Patientes porteuses de mutation BRCA avec tumeurs platino-sensibles en récurrence randomisées entre olaparib ou placebo
- 136 patientes : olaparib et 129 : placebo
- BRCA 74 mutées (56%) dans le bras olaparib versus 62 (50%) dans la bras placebo
- Survie sans progression plus longue sous olaparib en cas de mutation: 11,2 mois vs 4,3 mois , HR= 0,18 [0,10-0,31];  $p < 0,0001$
- Survie globale identique
- Effets indésirables majorés: fatigue et anémie

# Olaparib et cancer du sein métastasé

- Essai randomisé chez 302 patientes avec un cancer du sein métastasé et une mutation BRCA, antérieurement traitées, comparant l'olaparib à une mono-chimiothérapie au choix de l'investigateur
- Taux de réponse: 59,9% vs 28,8%
- Survie sans progression: 7 mois vs 4,2 mois
- HR = 0,58 (0,43-0,80) p <0,001

# Olaparib et cancer du sein métastasé

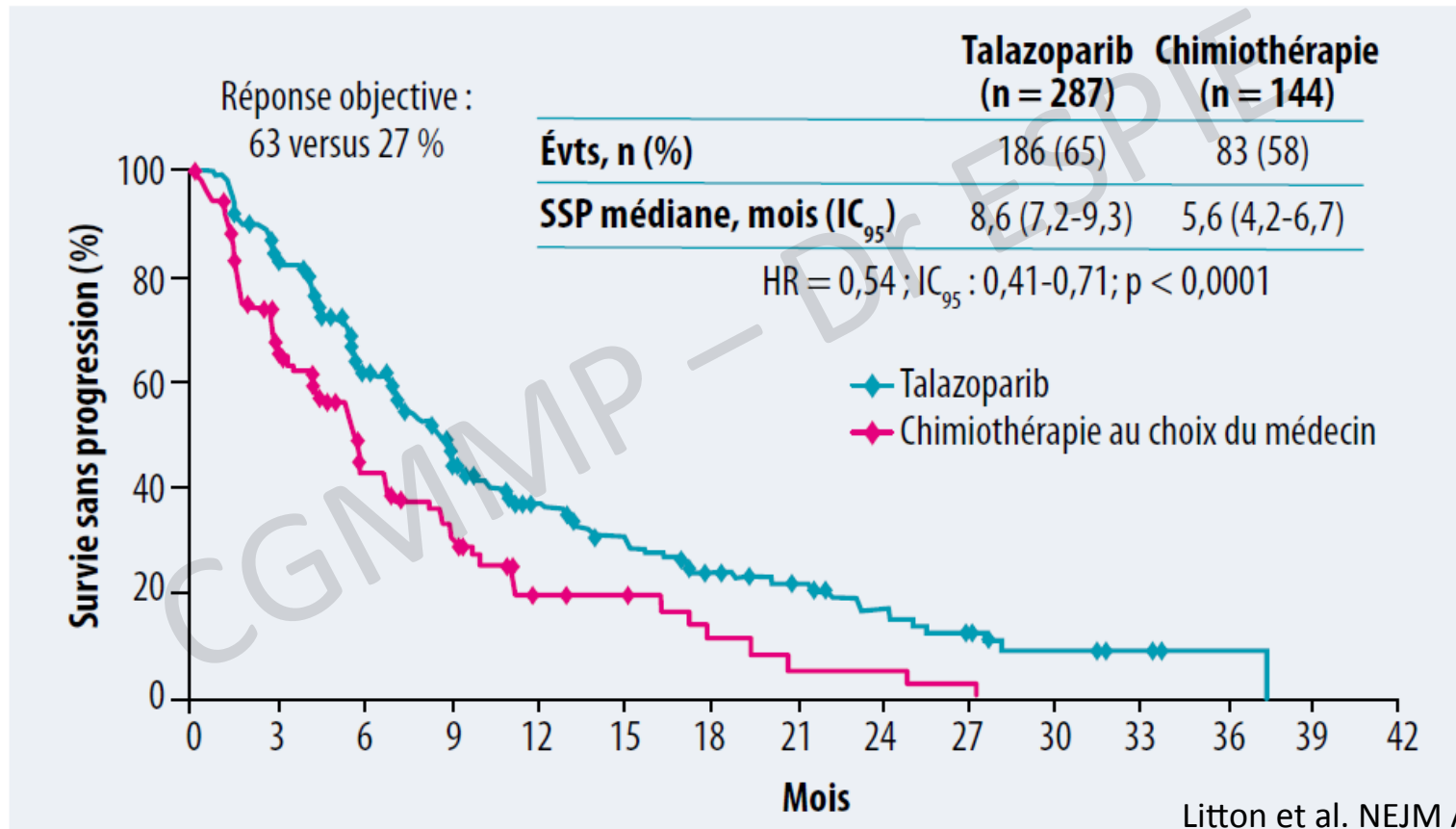
Progression-free Survival



# Inhibiteurs de PARP: Talazoparib

- Étude EMBRACA: Talazoparib versus chimiothérapie au choix de l'investigateur (431 patientes randomisées 2/1)
- SSP: 8,6 mois versus 5,6 mois; HR = 0,542;  $p < 0,0001$
- Taux de réponse: 62,6% vs 27,2%; HR = 4,99;  $p < 0,0001$ ; 12 RC sous talazoparib versus 0
- Tendance à un gain en survie (résultats trop précoces) de 24%
- Pour l'essentiel: toxicité hématologique: 55% grade 3 ou 4

# Talazoparib





## Les défis

La prise en charge mammaire des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2

- Entre surveillance et chirurgie prophylactique : aide à la décision?
- Traitement d'un cancer du sein : conservateur ou non conservateur, place de la chimiothérapie ?
- Possibilités de chimioprévention ? Inhibiteurs de PARP
- Influences des facteurs génétiques et non génétiques sur les risques tumoraux

Optimisation du diagnostic de prédisposition au cancer du sein

- Être plus performant sur la détection des mutations,
- Sortir de l'indication des tests fondée sur l'histoire familiale  
recherche d'une signature tumorale de prédisposition
- Identification de nouveaux gènes

Merci pour  
votre  
attention

**XXII<sup>es</sup> JOURNÉES DE  
Sénologie Interactive 2019**

Les Événements et Avancées  
de l'Année en Sénologie

**PRÉ-PROGRAMME**

**FORUM SEIN 2019**  
**Journées du Sénopôle  
Saint-Louis - Territoire Nord**  
**Jeu**di 26 & **Vend**redi 27 septembre 2019

Actualités interactives en Sénologie

Prise en charge actuelle et suivi du cancer du sein

**ESPACE SAINT MARTIN**  
**199 BIS, RUE SAINT-MARTIN 75003 PARIS**  
Journées fondées par le Pr André GORINS† et le Dr Marc ESPÉ

Des Journées du Centre de Formation des Éditeurs ESKA  
Inscription CFEI adressée aux Éditeurs ESKA-CONGRES - Serge KERBART-CHEFF, Prédile RIESCO, Allida GORRILLIOT  
12, rue du Quatre-Septembre, 75002 Paris - Tél : 01 42 86 55 79 - Fax : 01 42 69 45 35  
E-mail : [congres@eska.fr](mailto:congres@eska.fr) - Site : [www.congres.eska.fr](http://www.congres.eska.fr)  
AGRÉÉ PAR LE CONSEIL RÉGIONAL DE FORMATION MÉDICALE CONTINUE - CFEI - N° 11753436775

**CFEI** **DPC**

**MERCI POUR  
VOTRE  
ATTENTION**



## Cas clinique: madame M

- Patiente de 51 ans avec un diagnostic récent de cancer du sein
- Mammographie et IRM effectuées il y a 3 semaines: masse de 3 cm au niveau du SG
- Microbiopsies: CCI triple négatif
- T2N0M0 (stade IIa)
- Pas d'antécédent personnel notable
- PR à 11 ans, 1 IVG à 22 ans

## Cas clinique: madame M

- Sœur: cancer du sein à 37 ans et mère décédée d'un cancer du sein métastasé à 55 ans
- Recherche mutation BRCA1 et 2 négative
- Elle vient vous demander votre avis sur la conduite à tenir:
  - Mastectomie prophylactique controlatérale?
  - Surveillance régulière?
- Argumentez

## Pour la mastectomie prophylactique

- Cancer du sein triple négatif survenu dans un contexte familial, même s'il n'a pas été mis en évidence de mutation le risque controlatéral est plus élevé que la moyenne (risque cumulé à 10 ans de 6,7%)
- L'âge jeune chez sa sœur augmente le risque de cancer controlatéral
- Pas de possibilité d'hormonothérapie qui pourrait réduire le risque controlatéral
- Autre mutation génétique probable

# Contre la mastectomie prophylactique

- Le pronostic est surtout lié à son cancer triple négatif, la mastectomie contralatérale n'augmentera probablement pas son espérance de vie
- La mastectomie bilatérale avec reconstruction d'emblée n'est pas un geste chirurgical anodin
- Répercussions sur l'image corporelle et la sexualité
- Risque de retarder la chimiothérapie
- Possibilité de commencer par la chimiothérapie pour rester conservateur ce qui lui laisse par ailleurs le temps de réfléchir et d'attendre le résultat d'autres test génétiques

# Mutation BRCA et risque

- Le risque pour une femme non mutée de développer un cancer du sein au cours de sa vie est de 12,3% et d'en décéder de 2,74%
- Pour le cancer des ovaires le risque est de 1,4% et d'en décéder de 1%
- En cas de mutation BRCA le risque de développer un cancer du sein est de 45 à 65%
- En cas de mutation BRCA1 le risque de cancer de l'ovaire est de 39% et pour BRCA2 de 10 à 17%
- La mutation est retrouvée chez 1 femme sur 300-500 (0,2-0,3%)



## Qui dépister: recommandations USA

- Diagnostic d'un cancer du sein avant 50 ans
- Cancer du sein bilatéral
- Antécédents familiaux de cancer du sein de de cancer ovarien
- Antécédent d'un cancer du sein chez un homme
- Un membre de la famille avec des cancers liés à BRCA1 ou 2
- Le fait d'être Ashkénaze

# USA, quelles propositions

- Dépistage précoce : oui
  - Pas d'étude montrant un gain en réduction de mortalité
- SERM : oui
  - Pas d'étude montrant un gain en réduction de survenue ou de mortalité dans cette population
- Mastectomie prophylactique : réduction du risque de 85 à 100%
- Annexectomie:
  - réduction du risque ovarien de 69 à 100%
  - Réduction du risque de cancer du sein de 37 à 100%

Moyer VA Ann Inter Med 2014; 160: 271-281  
Nelson HD 2013