

Pour une bonne prise en charge des patientes à risque familial de cancer du sein (actualités en oncogénétique)

Management of patients with familial risk of breast cancer

C. Rousset-Jablonski^{1,2}, P. This¹, I. Dagousset¹, A. de la Rochefordière³, C. Noguès^{1,4} et D. Stoppa-Lyonnet^{1,5}

Mots clés : oncogénétique, *BRCA1/2*, prédisposition, risque familial

Keywords: BRCA 1/2 mutation carriers, familial risk evaluation

Prise en charge des femmes porteuses d'une mutation des gènes *BRCA1/2*

La forte prévalence de cancers du sein et de l'ovaire (tableau I) chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* justifie une prise en charge particulière.

Tableau I. Risques cumulés (à l'âge de 70 ans) de cancer du sein et de l'ovaire selon le gène impliqué (d'après Chen [1]).

	Mutation <i>BRCA1</i>	Mutation <i>BRCA2</i>
Risque cumulé de cancer du sein	57 % (IC95 % = 47-66 %)	49 % (IC95 % = 40-57 %)
Risque cumulé de cancer de l'ovaire	40 % (IC95 % = 35-46 %)	18 % (IC95 % = 13-23 %)

1 Unité de Génétique Constitutionnelle, Institut Curie, Ensemble hospitalier, 92210 Saint-Cloud, France

2 Unité de Gynécologie Endocrinienne, Hôpital Cochin-Port Royal, 75014 Paris, France

3 Département de radiothérapie, Institut Curie, 75005 Paris, France

4 Département de Santé Publique, Institut Curie-Hôpital René Huguenin, 92210 Saint-Cloud, France

5 Université Paris Descartes, 75014 Paris, France

Prise en charge du risque mammaire

Une surveillance clinique par palpation mammaire et des creux axillaires est recommandée dès l'âge de 20 ans. Un bilan radiologique annuel, comportant IRM mammaire, mammographie ± échographie mammaire est recommandé dès l'âge de 30 ans. L'IRM doit idéalement être réalisée en premier, et en première partie de cycle menstruel. Un compte-rendu de synthèse de l'ensemble des examens avec classification Bi-Rads de l'ACR pour chaque sein doit être réalisé. Avant l'âge de 35 ans, seule une incidence mammographique (oblique externe) peut être réalisée afin de limiter l'exposition aux rayons X. En cas d'antécédent familial de cancer du sein avant l'âge de 35 ans, une surveillance radiologique plus précoce est souhaitable, l'âge de début de surveillance étant à discuter selon l'âge des antécédents. Dans ce cas, avant l'âge de 30 ans, le bilan radiologique annuel comporte une IRM ± échographie mammaire, la mammographie n'étant alors généralement réalisée qu'en cas d'IRM suspecte.

La mastectomie prophylactique est une option proposée en règle à partir de l'âge de 30 ans. Différentes techniques chirurgicales peuvent être proposées : mastectomie avec ou sans résection de l'étui cutané, avec ou sans résection de la plaque aréolo-mamelonnaire [2]. Une reconstruction immédiate ou différée par prothèse ou par lambeau est proposée. Un délai de réflexion doit être respecté après avoir informé la patiente des avantages, inconvénients, limites de cette intervention (notamment du risque résiduel de cancer du sein), ainsi que des alternatives possibles [2].

Les alternatives en prévention du risque mammaire sont, d'une part, l'annexectomie prophylactique, qui permet de réduire le risque mammaire de l'ordre de 50 % [3] et, d'autre part, la chimioprévention. L'annexectomie prophylactique est recommandée à partir de l'âge de 40 ans [2], l'âge de la recommandation étant modulé selon le gène impliqué et les antécédents familiaux de cancers de l'ovaire. Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en chimioprévention en France. La participation à un essai randomisé évaluant l'efficacité d'une chimioprévention par létrozole peut être proposée aux femmes ménopausées [4].

Un outil récent disponible en ligne (<http://brcatool.stanford.edu>) permet de comparer l'effet de différentes stratégies (surveillance par imagerie, chirurgies prophylactiques) sur l'incidence de cancers, la survie et la qualité de vie, en

prenant en compte le gène impliqué et l'âge. Cet outil peut guider les médecins et les patientes dans leurs choix [5].

Traitement hormonal de la ménopause

Après annexectomie prophylactique, un traitement hormonal de la ménopause (THM) peut être mis en place en cas de syndrome climatérique, à dose minimale efficace, et pour une durée limitée avec réévaluation régulière de la balance bénéfice risque. En effet, bien que les données de la littérature soient limitées, la prescription d'un THM post-annexectomie de courte durée ne modifierait pas la réduction de risque de cancer du sein induite par l'annexectomie [6].

Contraception

Si certaines études retrouvent une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* utilisant une contraception œstroprogestative, une méta-analyse de 2010 (sur 18 études) n'a pas retrouvé de sur-risque de cancer du sein chez les utilisatrices (*ever use* : SRR = 1,13 [0,88-1,45]) [7]. En revanche, une réduction du risque de cancer de l'ovaire est retrouvée de façon quasi constante dans les études, de l'ordre de 50 % (SRR = 0,50 [0,33-0,75] pour Iodice *et al.* [7]). Ainsi, il n'y a pas d'argument pour contre-indiquer une contraception œstroprogestative chez les femmes mutées indemnes. Les contraceptions progestatives pures peuvent également être prescrites.

Aide médicale à la procréation

En cas d'infertilité chez une patiente prédisposée indemne, une prise en charge en aide médicale à la procréation (AMP) (induction de l'ovulation, avec ou sans insémination, fécondation *in vitro* ou FIV, avec ou sans *Intra Cytoplasmic Sperm Injection*) est possible, bien que les données de la littérature soient limitées. Seule une étude cas-témoin de faible effectif est disponible : le risque de cancer du sein n'était pas augmenté de façon significative en cas d'AMP (OR = 1,21 [0,81-1,82]), ni en cas de prise en charge par FIV (OR = 0,98 [0,39-2,45]) [8].

Prise en charge en l'absence de mutation identifiée dans la famille

En France, le taux de mutations identifiées chez les femmes pour lesquelles une indication de test a été retenue par le filtre des consultations d'oncogénétique se situe autour de 15 %. Nombreuses sont donc les patientes à risque familial « génétiquement non identifiable ». Plusieurs modèles de calcul (Gail, Claus, BRCAPro, IBIS, Boadicea) permettent d'évaluer le risque individuel de cancer du sein [9]. Ces modèles prennent en compte, avec des algorithmes différents, des paramètres variables d'un modèle à l'autre : histoire familiale, et différents autres facteurs (âge des premières règles, âge de la première grossesse menée à terme, antécédents de lésions bénignes, etc.). Ces modèles, bien que discutables, restent utiles pour la proposition de stratégies de prise en charge [10].

Autres prédispositions génétiques au cancer du sein

Le syndrome de Li-Fraumeni (*TP53*), la maladie de Cowden (*PTEN*) et le syndrome de Peutz-Jeghers (*STK11*) sont également associés à un haut risque mammaire justifiant une stratégie de dépistage incluant l'IRM mammaire, à débiter précocement en cas de syndrome de Li-Fraumeni ou de maladie de Cowden. En cas de maladie de Cowden, la présence d'une mastopathie sévère rendant la surveillance difficile peut conduire à l'indication d'une mastectomie prophylactique.

Perspectives

Un programme soutenu par l'Institut National du Cancer visant à améliorer la prise en charge des personnes prédisposées héréditairement au cancer est actuellement en cours, et permet le recueil des données de suivi des patients.

Références

1. Chen S, Parmigiani G (2007) Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 25: 1329-33
2. Institut National du Cancer (2009) Recommandations professionnelles : Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Cancer du sein/Cancer de l'ovaire www.e-cancer.fr

3. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM (2009) Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *JNCI* 101: 80-7
4. Pujol P, Lasset C, Berther P *et al.* (2012) Uptake of a randomized breast cancer prevention trial comparing letrozole to placebo in BRCA1/2 mutations carriers: the LIBER trial. *Fam Cancer* 11: 77-84
5. Kurian AW, Munoz DF, Rust P *et al.* (2012) Online Tool to Guide Decisions for BRCA1/2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 30: 497-506
6. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T *et al.* (2005) Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 23: 7804-10
7. Iodice S, Barile M, Rotmensz N *et al.* (2010) Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers : a meta-analysis. *Eur J Cancer* 46: 2275-84
8. Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J *et al.* (2008) Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer Causes Control* 19: 1111-9
9. Pauw AD, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N, Asselain B (2009) Estimation of individual breast cancer risk: relevance and limits of risk estimation models. *Bull Cancer* 96: 979-88
10. Cohen M, Jacquemier J, Maestro C *et al.* (2011) Femmes à risque. *Oncologie* 13: 618-4