

Cancers du sein génétiques

Chirurgie prophylactique

**Anne-Sophie Bats, Chérazade Bensaïd,
Nathalie Douay-Hauser, Julien Seror,
Claude Nos, Fabrice Lécuru.**

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris,
Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
Université Paris Descartes

Rappels épidémiologiques

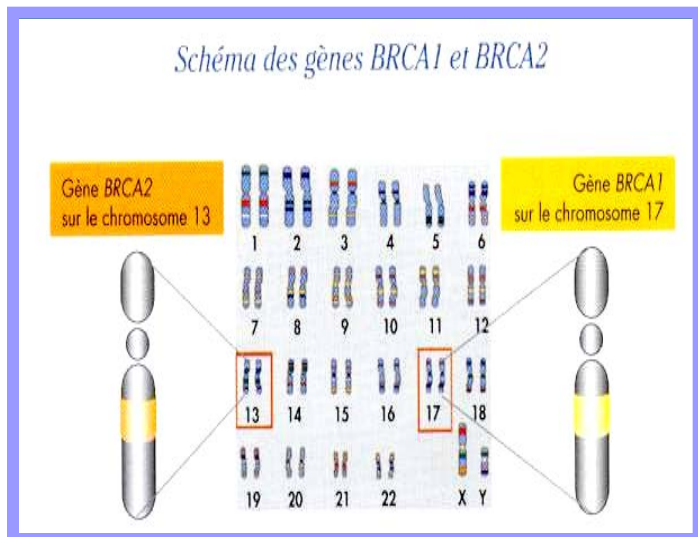
- 25% des cancers du sein sont familiaux
histoire familiale de cancer
- 5 à 10 % des cancers du sein sont héréditaires
Une mutation génétique a été transmise qui expose le sujet à un risque accru de cancer.
 - 2/3 des cancers héréditaires sont en rapport avec des mutations des gènes BRCA1/2
 - Autres gènes à pénétrance variable
(p53, PTEN, CDH1), (ATM, CHECK2, PALB2)
 - 10 à 15% sont dus à d'autres facteurs familiaux, tels que les facteurs environnementaux ou une mutation non identifiée.

Gènes BRCA1 et BRCA2

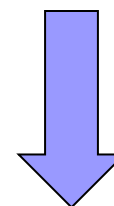
Suppresseurs de tumeur



Schéma des gènes BRCA1 et BRCA2



Mutation germinale
Mutation constitutionnelle délétère (MCD)
Plus de 2600 mutations
Transmission autosomique dominante



Incapacité à réguler la mort cellulaire
Prolifération cellulaire incontrôlée
=
CANCER

**Gènes de prédisposition majeurs au
cancer du sein et/ou de l'ovaire**

Nombre de femmes porteuses de mutations BRCA1/2



- Estimations britanniques: 2‰

Antoniou AC, Br J Cancer 2002

- 1/40 à 50 dans la population juive Ashkénase

- En France:

- 40 000 femmes de 20 à 70 ans porteuses d'une mutation

- Incidence: 596 cas/an

INSEE

BRCA1/BRCA2: Gènes de prédisposition majeurs au cancer du sein et/ou de l'ovaire

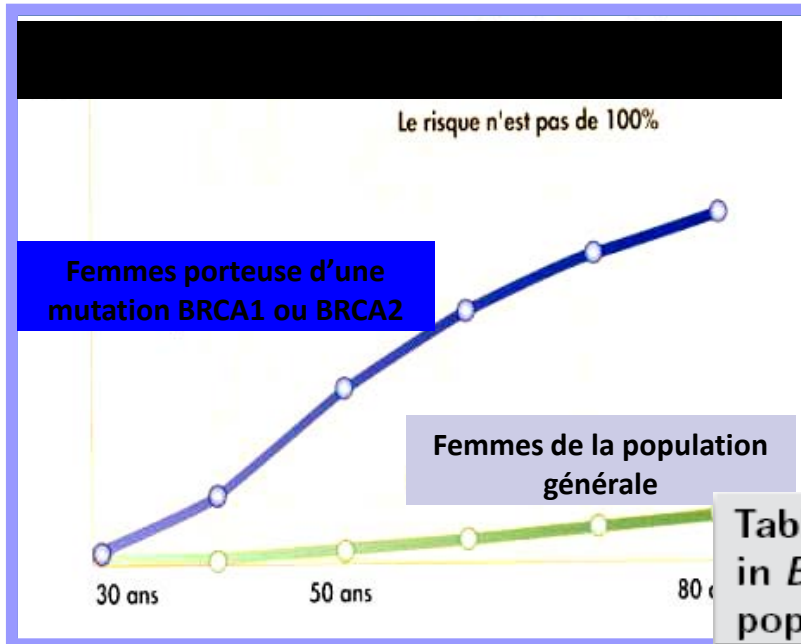


Table 1. Estimated risk of developing cancer by age 70 in *BRCA* mutation carriers compared with the general population.

TYPE OF CANCER	<i>BRCA</i> MUTATION CARRIERS (%)	GENERAL POPULATION (%)
Breast (women)	50-85	11
Breast (men)	≤6	Rare
Ovarian (<i>BRCA1</i>)	40-60	1.5
Ovarian (<i>BRCA2</i>)	10-20	1.5

BRCA—breast cancer gene.

Grande variabilité des estimations selon les études

- D'une façon générale, les estimations sont plus élevées lorsque les femmes atteintes ont été recrutées sur des critères familiaux (étude rétrospective GENECAN et étude prospective GENEPSO)
- Le risque tumoral n'est pas constant entre porteuses de mutations.

Polymorphisme démontré pour les porteuses de mutations du gène BRCA2

Antoniou AC, Am J Hum Genet 2007

Antoniou AC, Am J Hum Genet 2008

Estimation de risques de cancers du sein et de l'ovaire



Chez la femme	< 45 ans	70 ans
CANCER DU SEIN		
BRCA1	25%	65% (44 -78%)
BRCA2	7%	45% (31- 56%)
CANCER DE L'OVAIRE		
BRCA1	10%	39% (18-54%)
BRCA2	< 1%	11% (2,4-19%)

Risque de cancer du sein par tranche de 10 ans

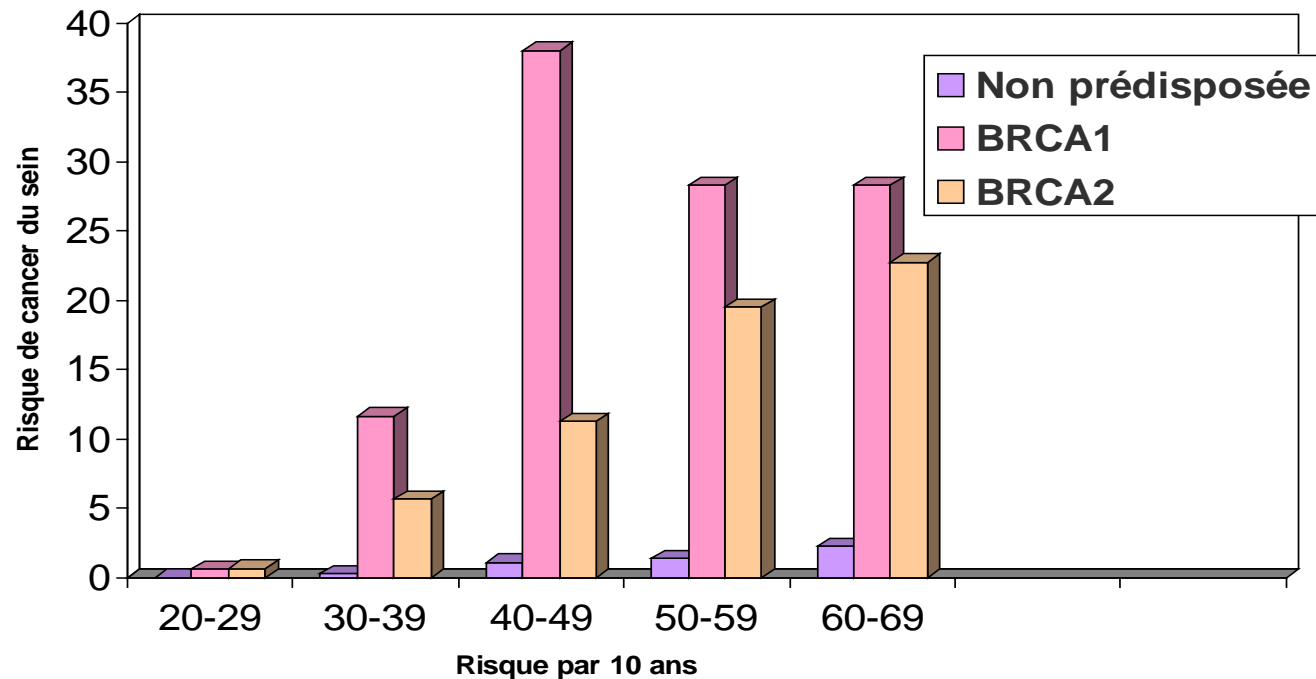


TABLEAU 1. Risque annuel de cancer du sein pour BRCA1 et BRCA2 [8]

ÂGE	BRCA1	BRCA2
20-24 ans	0,02 %	0,02 %
25-29 ans	0,11 %	0,12 %
30-34 ans	0,74 %	0,36 %
35-39 ans	1,59 %	0,78 %
40-44 ans	2,92 %	0,91 %
45-49 ans	4,28 %	1,34 %
50-54 ans	2,65 %	1,76 %
55-59 ans	3,01 %	2,00 %
60-64 ans	2,70 %	2,17 %
65-69 ans	2,96 %	2,38 %

Risques de cancers liés à BRCA1/2

- Cancer de la trompe +++
- Cancer de la prostate (5-25%) et cancer du sein chez l'homme (6%) (BRCA2)
- Cancer exocrine du pancréas (2%) (BRCA2)
- Estomac
- Tête et Cou

Caractéristiques cliniques

- Age de diagnostic précoce (<40 ans)
- Multifocalité
- Bilatéralité
- Cancers multiples sein et ovaire (épithélial)
- Cancer du sein chez l'homme

Indications de consultation d'oncogénétique

Mutation BRCA identifiée dans la famille	5
Cancer du sein / femme < 30 ans	4
Cancer du sein / femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein / femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein / femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

Additionner chaque cas de la même branche familiale

- 5 : excellente indication
- 4 ou 3 : indication possible
- 2 ou 1 : indication médicale faible

Efficacité des recommandations pour l'identification des personnes prédisposées



L'expertise de 2003 a proposé un certain nombre de critères évocateurs d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein dans une famille :

- le nombre de cas de cancer du sein chez des personnes apparentées au premier ou au deuxième degré dans la même branche parentale ;
 - la précocité de survenue du cancer du sein (40 ans ou moins) ;
 - la bilatéralité du cancer du sein ;
 - la présence de cancer de l'ovaire ;
 - l'existence de tumeurs primitives multiples sein/ovaire
 - la présence de cancer du sein chez l'homme.
-
- La combinaison de ces critères sert à poser les indications de conseil génétique et de recherche de mutations BRCA1/2.
 - Sensibilité faible: détection de 50 % des femmes atteintes porteuses de mutations

Utilisation de caractéristiques tumorales pour la recherche de mutations dans les cancers du sein?



■ Cancer médullaire:

- rare (2 %)

- ~10 % associées à une mutation BRCA1

Eisinger F, Cancer Res 1998

→ indication d'analyse génétique constitutionnelle, quels que soient l'âge et l'histoire familiale

- Mais revu à la baisse par le Breast Cancer Linkage Consortium

Lancet 1997.

Peto J, J Natl Cancer Inst 1999

Antoniou A, Br J Cancer 2004

Utilisation de caractéristiques tumorales pour la recherche de mutations dans les cancers du sein?



- 70 % des tumeurs chez les femmes porteuses de mutations BRCA1 serait de type « triple négatif » contre seulement 20 % des témoins.

Lahkani SR, J Clin Oncol 2005

Litwiniuk MM, BMC Cancer 2008

- 491 cancers, 86 BRCA
Triple-négatifs : BRCA1: 57,1% BRCA2: 23,3% BRCA
neg: 13,8%

Atchley DP, J Clin Oncol 2008

Recommandations de dépistage

- **Dépistage primaire**
 - **Mastectomie prophylactique**
 - **Ovariectomie prophylactique**

- **Dépistage secondaire**
 - **Examen clinique**
 - **Mammographie**
 - **Echographie mammaire**
 - **IRM mammaire**



Bénéfice des mesures de prévention pour les personnes prédisposées

En termes de réduction d'incidence, les mesures de prévention primaire s'avèrent efficaces.

- **Mammectomie prophylactique bilatérale**
 - le risque de cancer du sein d'au moins 90 %

- **Annexectomie prophylactique**
 - le risque de cancer de l'ovaire de 88 %
 - le risque de cancer du sein de 50 %

Rebbeck TR, J Clin Oncol 2004

Kauff ND, J Clin Oncol 2008 ; 26 : 1331-7.

Mastectomie prophylactique chez les porteuses de la mutation BRCA1/2



TR REBBECK and all . J Clin Oncol 2004, 22:1055-62

	Mastectomie*	Contrôle
n	105	378
Age (an)	38	
Suivi moyen (an)	6,4	6,4
Cancer	2** (1,9%)	184 (48,7%)

* Mastectomie

- sous cutanée: 28,7%
- Totale : 46,5 %
- Totale +curage : 3 %
- Non précisée: 22,5 %

**** 1 récurrence axillaire**

1 récurrence latérale droite

réduction du risque de 90%

Porteuse d'une mutation
BRCA 1/2 indemne

Bilan avant chirurgie prophylactique

- IRM mammaire de moins de 4 à 6 mois recommandée
 - Si IRM positive → biopsie sous IRM (ou échographie)
- Pas de GS si IRM négative

La mastectomie prophylactique indications (recommandations INCa)

- Patiente informée
- Demande de la patiente
- Discussion en RCP (chirurgien et oncogénéticien)
- Proposition de consultation avec une psychologue
- Période de réflexion

Quel type de mastectomie proposer?

Mastectomie avec résection de peau et de la PAM

Mastectomie avec conservation de l'étui cutané

skin-sparing mastectomy

Mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM

nipple-sparing surgery



Quel type de mastectomie proposer?

ESTHETIQUE

Mastectomie avec résection de peau et de la PAM

Mastectomie avec conservation de l'étui cutané

Mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM

RISQUE RESIDUEL DE CANCER

Pas de bénéfice fonctionnel (sensibilité, schéma corporel) démontré

Nécrose
Décoloration
Malposition
Distorsion

Quelle reconstruction?

Absence/RMI/RMS

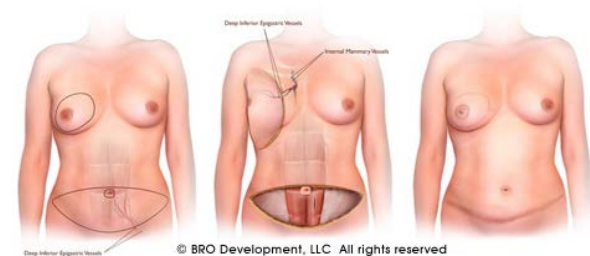
La reconstruction immédiate doit être systématiquement proposée.

- PROTHESES +++



LAMBEAUX

- Pédiculés
 - Grand dorsal
 - TRAM
- Libres
 - DIEP



1ers résultats de la cohorte GENEPSO



- Mastectomies prophylactiques bilatérales : 5 %

(Pays-Bas : 55 %, Royaume-Uni : 57-34 %,
Australie : 10-11 %, États-Unis : 11 %, Pologne : 5 %)

→ Accompagnement psychologique

- Annexectomie prophylactique :

- 48 % des femmes de 40 ans et plus,

- 57 % des femmes de plus de 50 ans

(Pays-Bas : 64 %)

→

Attitudes professionnelles et à celles des femmes mais aussi
structuration de l'offre de soins

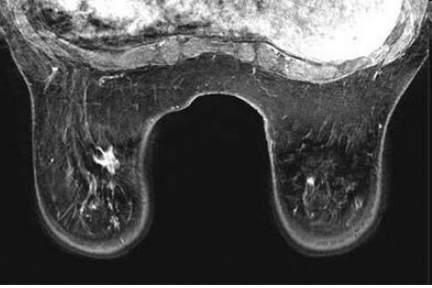
La mastectomie prophylactique les inconvénients ou limites ?

Risque d'échec liés

- volume et densité mammaires,
- type de mastectomie,
- voie d'abord,
- extension de la chirurgie dans le creux axillaire, et la technique utilisée

Impact sur la qualité de vie:

- 70% des femmes satisfaites
 - 19% estiment résultat négatif
- Atteinte du sentiment de féminité (36%), qualité des relations sexuelles (25%)



Surveillance mammaire en l'absence de mastectomie

- Meilleure sensibilité de l'IRM
IRM 77-91% > échographie 33-44%

Mais plus de faux positifs

- Confrontation IRM/échographie
- Mammographie (numérique): microcalcifications



Bénéfice des mesures de prévention pour les personnes prédisposées

En ce qui concerne le dépistage par imagerie, l'efficacité sur la réduction de la mortalité n'a pas encore été démontrée

Mais

- Cancers de l'intervalle <10%
- T<10mm (>50%) ou CIS
- 12-21% d'envahissement ganglionnaire
- Tumeurs de meilleur pronostic

Tilanus-Linthorst MM, Breast Cancer Res Treat 2000

- Acceptabilité



Effectiveness of Alternating Mammography and Magnetic Resonance Imaging for Screening Women With Deleterious *BRCA* Mutations at High Risk of Breast Cancer

Huong T. Le-Petross, MD¹; Gary J. Whitman, MD¹; Deanne P. Atchley, PhD²; Ying Yuan, PhD³; Angelica Gutierrez-Barrera²; Gabriel N. Hortobagyi, MD²; Jennifer K. Litton, MD²; and Banu K. Arun, MD²

- Etude rétrospective (1997-2009)
- 73 patientes (37 *BRCA1* et 36 *BRCA2*)
- Mammographie et IRM en alternance /6 mois
- Suivi : 2 ans (1-6)

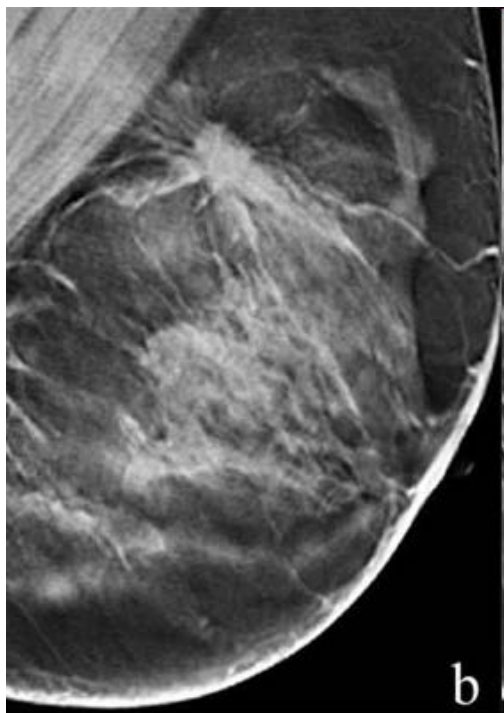
- 13 cancers chez 11 femmes (15%)
- Taille 14 mm (1-30)
- 2 cancers bilatéraux
- 12/13 cancers dépistés sur l'IRM tandis que la mammographie était normale 6 mois avant
- 1 cancer découvert sur pièce de mastectomie prophylactique



Surveillance mammaire en l'absence de mastectomie bilatérale (recommandations INCa)

- IRM avec injection de Gadolinium
+ mammographie/échographie
- Annuel
- À partir de 30 ans

Technologies à venir



Tomosynthèse

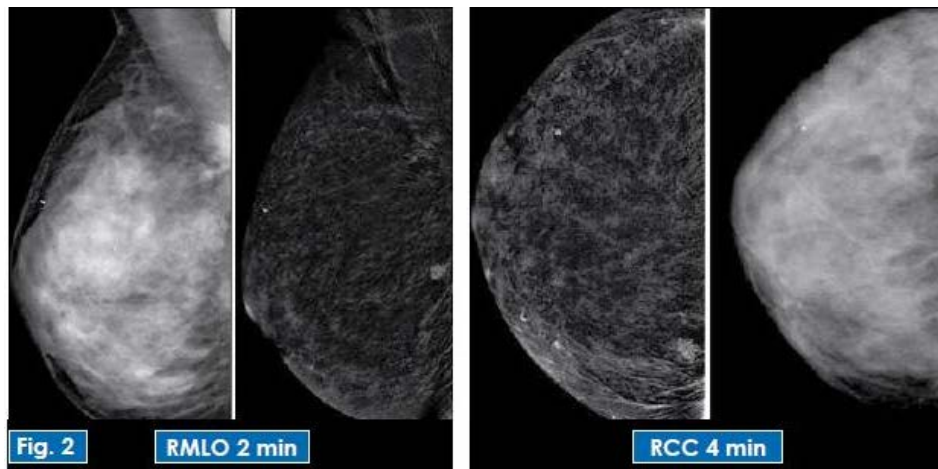


Fig. 2 - Angiomammographie double énergie. Carcinome canalaire infiltrant. L'angiomammographie permet de mettre en évidence une prise de contraste suspecte de l'union des quadrants internes droits profonde, non visible sur la mammographie, dans un sein de densité 4.

Angiomammographie



Mammoscintigraphie

Ovariectomie prophylactique

Femmes BRCA1

- Réduction du risque de 50% pour un suivi ≤ 5 ans
- Réduction de 70% si suivi > 5 ans
- Age moyen ovariectomie 39,4 ans (22-63 ans)
- 21 cas de cancer du sein vs 60
- Effet plus incertain pour BRCA2
- Pas de modification du bénéfice mammaire si THS

Rebbeck et al, N Engl J Med 2002

Le risque de cancer de l'ovaire

- 3% des femmes mutées BRCA1 ont un cancer de l'ovaire ou de la trompe autour de 40 ans et 21% sont diagnostiqués autour de 50 ans

BRCA2: risque moindre (20 vs 40%)

- Aucun moyen de dépistage efficace

Examen clinique + Échographie + CA125

- Annexectomie prophylactique (avant la ménopause naturelle)

↓ du risque de 85 à 95%

Augmentation de la survie globale

Carcinose péritonéale primitive (risque résiduel 2-4%)

Annexectomie bilatérale prophylactique-technique

- Coelioscopie
- Exploration de la cavité péritonéale
- Ovariectomie + salpingectomie bilatérale
- Extraction par sac
- Examen anatomopathologique des ovaires et des trompes
coupes fines de 2-3mm

Salpingectomie bilatérale prophylactique



- Les études anatomopathologiques des pièces d'annexectomie prophylactique chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 rapportent un taux élevé de lésions pré-invasives (tumeurs de type II, mut p53) intéressant le pavillon tubaire
- « STIC » (*Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma*) à l'origine d'un nombre significatif des tumeurs séreuses pelviennes

Hirst JE et al, Int J Gynecol Cancer 2009

Folkins AK et al, Gynecol Oncol 2009

Medeiros F et al, Am J Surg Pathol 2006

Acceptabilité de l'ovariectomie prophylactique

- Acceptabilité de la chirurgie: 60 to 90%
 - Age
 - Perception du risque de cancer
 - Perception du bénéfice de la chirurgie
- Qualité de vie identique

MAIS

- SF de ménopause
- Troubles de la sexualité
- Ostéopénie, ostéoporose
- Maladies CV
- Fonctions cognitives (population générale jeune)

THM jusqu'à 50 ans si symptômes de ménopause

Surveillance après annexectomie bilatérale prophylactique

- Aucune
- Pas d'argument pour dosage CA125 (carcinose péritonéale primitive)

Porteuse d'une mutation
BRCA 1/2 atteinte d'un cancer
du sein (sein controlatéral)

- Mastectomie controlatérale immédiate ou retardée (option)
- Forte présomption de cancer familial:
cs oncogénétique en urgence (tt conservateur)

Non porteuse d'une mutation
BRCA 1/2 à risque génétique
probable

Mastectomie bilatérale

- Volonté de la patiente
+ présomption forte de prédisposition génétique
(ATCD personnel de cancer du sein)
- Décision multidisciplinaire (chirurgien oncogénéticien)
- *Pas d'annexectomie prophylactique sauf ATCD
cancers de l'ovaire familiaux*