

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique

CANCER DU SEIN

COLLECTION

Recommandations & référentiels

INDICATIONS ET ALTERNATIVES

TECHNIQUES CHIRURGICALES

RETENTISSEMENT POUR LES
PATIENTES

DESTINÉ A L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Cette publication fait partie de la collection :

Recommandations & référentiels

éditée par l'Institut National du Cancer, agence sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable gratuitement sur le site :

www.e-cancer.fr

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'INCa est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été édité en août 2009. Il peut être demandé à l'adresse suivante :

Institut National du Cancer (INCa)

Publication - Diffusion

52, avenue André Morizet - 92513 Boulogne-Billancourt Cedex

diffusion@institutcancer.fr

Tél. : 01 41 10 50 00 - Fax : 01 41 10 50 20

© 2009. Institut National du Cancer (INCa)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	4
MÉTHODE	5
POINTS-CLÉS.....	6
FEMME PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, INDEMNÉ	7
RECOMMANDATIONS.....	7
ARGUMENTAIRE.....	10
1. Estimation du risque.....	10
2. La chirurgie prophylactique mammaire	11
3. Les autres moyens de réduction du risque de cancer du sein	16
4. Conduite à tenir en l'absence de chirurgie prophylactique mammaire.....	19
FEMME PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN (RISQUE CONTROLATÉRAL).....	22
RECOMMANDATIONS.....	22
ARGUMENTAIRE.....	23
1. Estimation du risque.....	23
2. Indications de la mastectomie controlatérale	24
3. Problèmes techniques de la chirurgie controlatérale	27
4. Les autres moyens de réduction du risque.....	28
5. Conséquences psychosociales	28
FEMME NON PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, A RISQUE GENÉTIQUE PROBABLE.....	29
RECOMMANDATIONS.....	29
ARGUMENTAIRE.....	30
1. Estimation du risque.....	30
2. Indications de la chirurgie prophylactique	30
3. Conclusion	30
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	31
ANNEXE 1. GROUPE DE TRAVAIL.....	37
ANNEXE 2. NOMBRE DE TESTS D'ONCOGÉNÉTIQUE PRESCRIT ENTRE 2003 ET 2008.	39

AVANT-PROPOS

L'identification de gènes de prédisposition au cancer a permis l'introduction de nouvelles analyses génétiques destinées aux personnes dont les antécédents médicaux personnels et/ou familiaux sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer. Le Plan Cancer élaboré en 2003 a largement soutenu le développement du diagnostic des prédispositions génétiques en France. Quatre appels à projets ont été lancés entre 2003 et 2007 pour renforcer et structurer l'oncogénétique *via* un soutien global annuel de 13,1 millions d'euros.

En 2007, 102 sites de consultations étaient répartis dans 66 villes sur l'ensemble du territoire. Vingt-six mille consultations d'oncogénétique y ont été effectuées, dont 70 à 80 % sont liées aux cancers du sein et/ou de l'ovaire et aux cancers digestifs. Ces consultations ont débouché sur la prescription de tests génétiques pour 12 000 personnes en 2007, cas index et apparentés. Les personnes présentant une mutation génétique ou une histoire familiale évocatrice de prédisposition génétique se voient proposer une stratégie de prise en charge spécifique, basée sur la surveillance et/ou la chirurgie prophylactique, et adaptée aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée. Des recommandations ont été établies à ce sujet par des groupes d'experts réunis à la demande du Ministère de la Santé en 2004¹.

La chirurgie prophylactique constitue un temps particulièrement fort du parcours médical de ces patients et de leur entourage. Une série de 6 recommandations est donc publiée en 2009. Quatre de ces guides ont une approche par organe (cancer du sein, cancer de l'ovaire, cancer médullaire de la thyroïde, cancer gastrique), les deux autres une approche par syndrome (polypose adénomateuse familiale et syndrome HNPCC/Lynch).

Ces recommandations complètent et actualisent les recommandations de 2004 afin de mieux cibler les indications de la chirurgie prophylactique, les éventuelles alternatives, les aspects techniques, les retentissements psychologiques voire sociaux-familiaux des interventions chirurgicales prophylactiques. La publication de 6 guides de recommandations distincts permet de mieux prendre en compte les différences de prise en charge liées notamment aux niveaux de risques et à l'âge d'apparition des cancers, au pronostic de l'éventuel cancer qui surviendrait en l'absence de chirurgie prophylactique, aux conséquences physiques et psychologiques d'une chirurgie survenant sur un organe *a priori* sain.

Quoiqu'il en soit, la prise en charge des patients pour lesquels se pose la question d'une intervention chirurgicale prophylactique implique fortement l'équipe médicale qui doit accompagner le patient dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale. La complexité et le poids de cette prise en charge a d'ailleurs conduit l'INCa à compléter ou à établir une documentation destinée aux patients.

¹ F. Eisinger *et al.* Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire. Bulletin du Cancer 2004. 91(3) : 219-37.
S. Olschwang *et al.* Identification et prise en charge du syndrome HNPCC, prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus. Bulletin du Cancer 2004. 91(4) : 303-15.

MÉTHODE

L'Institut National du Cancer (INCa) a missionné le Professeur Jean-Pierre Lefranc en avril 2007 pour piloter un groupe de travail sur la chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Quarante experts ont été réunis à partir de la fin 2007 pour élaborer des recommandations sur ce sujet à destination des médecins spécialistes avec un accompagnement méthodologique du département des recommandations de l'INCa.

Les travaux sur les différents chapitres (polypose adénomateuse familiale, syndrome HNPCC/Lynch, cancer gastrique diffus héréditaire, cancer du sein et de l'ovaire BRCA, néoplasies endocriniennes multiples de type 2) ont été conduits en sous-groupes selon les spécialités médicales des membres du groupe de travail. Compte tenu de la spécificité et de la relative rareté de l'expertise en France sur le thème abordé, le travail fourni par chacun des sous-groupes a ensuite été soumis à la relecture de l'ensemble du groupe de travail ainsi qu'à des relecteurs étrangers francophones chaque fois que possible.

La méthode d'élaboration utilisée pour ces recommandations est une adaptation de la méthode RPC publiée par la Haute autorité de santé². Elle repose sur l'analyse critique des données scientifiques disponibles et sur le jugement argumenté des experts au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire représentatif des modes d'exercice et des disciplines concernées par la prise en charge des cancers avec prédisposition génétique.

Les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C (cf. tableau). Cette gradation repose sur le niveau de preuve scientifique de la littérature. Le niveau de preuve d'une étude caractérise la capacité de l'étude à répondre à une question posée. Il repose notamment sur l'adéquation du protocole de l'étude à la question posée, l'existence ou non de biais dans sa réalisation, la puissance de l'étude. Des accords professionnels sont également proposés. Un accord professionnel exprime une opinion quasi unanime des professionnels. Cet accord professionnel correspond à un fait d'observation.

La nécessité d'une actualisation de ces recommandations devra être évaluée dans les trois années suivant la publication.

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA LITTÉRATURE	GRADE DES RECOMMANDATIONS
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoin	C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

² Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Janvier 2000.

POINTS-CLÉS

Femmes indemnes

1. Malgré son caractère mutilant, la mastectomie bilatérale prophylactique est la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme porteuse d'une mutation BRCA1/2. Elle fait partie des options de prise en charge devant être discutées.
2. Tout geste de mastectomie prophylactique doit être discuté après concertation du chirurgien et de l'oncogénéticien impliqués dans la prise en charge de la patiente (accord professionnel). Une consultation avec un psychologue doit systématiquement être proposée à la patiente (accord professionnel). On veillera à ce qu'une période de réflexion pour la patiente soit respectée.
3. Il s'agit d'un choix personnel de la personne porteuse d'une mutation BRCA1/2. La décision de la patiente, qu'elle soit de recourir, ou de ne pas recourir, à la chirurgie prophylactique est légitime.
4. Il est recommandé d'expliquer que la mastectomie bilatérale prophylactique peut se faire selon trois techniques (Grade C) :
 - 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.
5. La décision d'une reconstruction doit relever du choix de la patiente après exposé des différentes possibilités (reconstruction ou pas, immédiate ou différée, les différentes techniques de reconstruction) (accord professionnel).
6. Pour les femmes qui choisissent de ne pas recourir à la chirurgie prophylactique mammaire, l'examen de surveillance mammaire de référence est l'IRM avec injection de gadolinium, associée à une mammographie/échographie à un rythme annuel (accord professionnel). Ce bilan est recommandé à partir de l'âge de 30 ans ou plus tôt en cas de formes très précoces dans la famille (accord professionnel).

Femmes atteintes d'un cancer du sein

7. La mastectomie controlatérale immédiate, ou retardée par rapport au traitement du premier cancer, est une option envisageable en cas de mutation documentée BRCA1/2. Les situations sont complexes et particulières, les décisions doivent être réfléchies et discutées au cas par cas (accord professionnel).

FEMME PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, INDEMNÉ

RECOMMANDATIONS

Malgré son caractère mutilant, la mastectomie bilatérale prophylactique reste la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme indemne porteuse d'une mutation BRCA1/2. Elle fait partie des options de prise en charge devant être discutées, les autres options étant la surveillance mammaire, l'ovariectomie et les traitements médicaux dans le cadre d'essais.

1. MASTECTOMIE BILATÉRALE PROPHYLACTIQUE

Les indications

La mastectomie bilatérale prophylactique peut être envisagée sur demande de la patiente qui a été correctement informée.

Tout geste de mastectomie prophylactique doit être discuté après concertation du chirurgien et de l'oncogénéticien impliqués dans la prise en charge de la patiente (accord professionnel). Une consultation avec un psychologue doit systématiquement être proposée à la patiente (accord professionnel). On veillera à ce qu'une période de réflexion pour la patiente soit respectée.

Bilan avant chirurgie prophylactique

Une IRM mammaire est recommandée avant la chirurgie préventive mammaire. Il n'est cependant pas utile de la refaire si elle date de moins de 4 à 6 mois (accord professionnel). Dans le cas où l'IRM est positive, il est recommandé de réaliser si possible une biopsie sous IRM. Une échographie ciblée suivie d'une biopsie (en cas de lésion retrouvée) peut être une alternative. La procédure de prélèvement du ganglion sentinelle est déconseillée lors d'une chirurgie préventive mammaire si l'IRM est normale (accord professionnel).

Techniques chirurgicales

Il est recommandé d'expliquer que la mastectomie bilatérale prophylactique peut se faire selon trois techniques (Grade C) :

- 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.

Pour faire le choix de la technique chirurgicale, la patiente devra être informée au préalable :

- du risque résiduel de cancer après mastectomie bilatérale prophylactique, vraisemblablement très faible, mais qu'on ne peut pas exclure en particulier en cas de préservation cutanée et surtout de la PAM ;
- que les résultats esthétiques varient selon le type de mastectomie envisagé : ainsi les mastectomies avec conservation de l'étui cutané donnent de meilleurs résultats que les mastectomies conventionnelles et les mastectomies préservant la PAM donnent de meilleurs résultats que celles ne conservant que l'étui ;

- qu'aucun bénéfice fonctionnel (sensibilité, facilité d'intégration de la reconstruction au schéma corporel, etc.) n'a été clairement démontré pour un type de mastectomie par rapport à un autre.

Reconstruction mammaire

La décision d'une reconstruction doit relever du choix de la patiente après exposé des différentes possibilités (reconstruction ou pas, immédiate ou différée, les différentes techniques de reconstruction) (accord professionnel). La reconstruction par lambeaux libres peut être un choix technique retenu notamment pour des patientes ayant une exigence esthétique très importante et/ou refusant la perspective de corps étrangers prothétiques. Si cette option intéresse ou est retenue par la patiente, il faut alors savoir la référer, au moins pour avis, aux (rares) équipes spécialisées qui réalisent actuellement ce type de chirurgie (accord professionnel).

Surveillance après mastectomie bilatérale prophylactique

Après la reconstruction, il est recommandé de proposer une surveillance clinique, avec inspection et palpation des sites mammaires selon un rythme annuel ou biennal (accord professionnel). Aucune imagerie systématique n'est recommandée (accord professionnel).

2. CONDUITE A TENIR EN L'ABSENCE DE MASTECTOMIE BILATERALE PROPHYLACTIQUE

Surveillance mammaire en l'absence de mastectomie bilatérale prophylactique

Pour les femmes qui ne choisissent pas la chirurgie prophylactique mammaire, l'examen de surveillance mammaire de référence est l'IRM avec injection de gadolinium, associée à une mammographie/échographie à un rythme annuel (les examens sont ciblés en cas de prise de contraste suspecte (ACR3 ou plus) (accord professionnel). Le risque de rappel ou de faux-positif en particulier avec l'IRM doit être signalé avant l'examen. Ce bilan est recommandé à partir de l'âge de 30 ans ou plus tôt en cas de formes très précoces dans la famille (accord professionnel).

Ovariectomie prophylactique

L'ovariectomie est un moyen de réduire le risque de cancer du sein chez la femme indemne porteuse d'une mutation BRCA1/2 et doit être présentée comme une option lors des discussions (Grade C). L'âge moyen à partir duquel l'ovariectomie est généralement recommandée est de 40 ans et après accomplissement des projets de grossesse.

Cet âge peut être modulé par le type de prédisposition (le risque lié à BRCA2 étant plus faible et plus tardif), la présence de cancers ovariens et leur âge de survenue dans la famille, un antécédent personnel de cancer du sein ayant induit une ménopause précoce. L'information nécessite une discussion sur les risques, le degré de protection mammaire et ovarien, les symptômes de la ménopause et leur possibilité de prise en charge (THS de courte durée).

Il n'y a pas de contre-indication au traitement de substitution après chirurgie ovarienne chez les femmes non ménopausées lorsqu'il y a des symptômes liés à la castration (accord professionnel). Il convient d'informer les patientes que le traitement substitutif pourrait réduire le bénéfice attendu de l'annexectomie, en particulier pour les traitements au long cours (accord professionnel). Le traitement hormonal après 50 ans n'est pas recommandé (accord professionnel), il peut être discuté au cas par cas en présence de symptômes invalidants. Quel que soit l'âge, on recommande un traitement aux doses minimales qui permettent le soulagement des symptômes (accord professionnel).

Autres traitements

La prescription d'un traitement médical à visée préventive ne peut être faite en France pour l'instant que dans le cadre d'un protocole évaluatif (accord professionnel).

Il n'y a pas lieu actuellement de contre-indiquer l'utilisation de la pilule contraceptive chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 (accord professionnel). Les patientes doivent être informées des bénéfices probables de la contraception orale sur la réduction du risque de cancer de l'ovaire (grade B).

ARGUMENTAIRE

FEMME PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, INDEMNÉ

Environ 25 % des femmes atteintes de cancer du sein ont un antécédent familial de cancer du sein. Dans 10 % des cas, un syndrome héréditaire est très probable [1].

Parmi les « facteurs » génétiques, certains ont une pénétrance (c'est-à-dire un risque d'atteinte) très forte (BRCA1, BRCA2, p53, PTEN, CDH1) d'autres plus modérée (ATM, CHECK2, PALB2). Les allèles de très forte pénétrance sont rares en population générale (moins de 1 % des femmes). Les moins rares concernent BRCA1 et BRCA2 dont les mutations rendent compte d'environ 2 à 5 % des cancers du sein. Ce pourcentage varie selon les ethnies car il existe des mutations fondatrices. Nous considérerons ici essentiellement les mutations BRCA1 et BRCA2 qui représentent la grande majorité des indications de chirurgie préventive. Les autres situations (Li Fraumeni, Cowden, CDH1) sont exceptionnelles et exposent à d'autres risques tumoraux, parmi lesquels le cancer du sein n'est pas toujours la préoccupation principale.

Les cancers du sein liés à BRCA1 sont souvent « triple négatif » ou *basal-like* (pas de récepteurs estrogènes ou progestérone, pas de sur-expression de HER2-neu) et souvent plus évolutives que les formes sporadiques. Dans tous les cas, il n'existe pas suffisamment de données pour différencier la prise en charge d'une tumeur primitive liée à BRCA1 ou sporadique. Ainsi la question de la chirurgie prophylactique se pose essentiellement en raison du risque cumulatif important de cancer du sein.

À ce jour, les cancers du sein liés à BRCA2 n'ont pas été associés à un phénotype spécifique, mais des différences avec les cancers sporadiques ont été décrites, en particulier une grande fréquence de haut grade et de récepteurs positifs [2,3].

1. ESTIMATION DU RISQUE

Les mutations BRCA1/2 exposent à des risques majeurs de cancer du sein et de l'ovaire qui peuvent atteindre 90 % en risque cumulatif pour la vie entière pour le risque de cancer du sein. Ces risques peuvent être visualisés sur des histogrammes par décennie pour les cancers du sein et pour les cancers de l'ovaire, et en fonction de la mutation BRCA1 ou BRCA2 [4]. Les estimations des pénétrances sont très variables selon les études [5,6] pour des raisons multiples : type d'étude, différences de recrutement des populations étudiées, intervention d'autres gènes, différences d'expositions hormonales, année de naissance [6,7]. Il peut être pour la femme plus rassurant, réaliste et informatif de regarder les risques annuels plutôt que les risques cumulatifs (cf. Tableau 1). En effet, il est important de noter que dans les tranches d'âge pour lesquelles le risque cumulatif est le plus élevé, 98 % des femmes n'auront pas dans l'année un cancer du sein.

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 %

2. LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE MAMMAIRE

2.1. Quel type de mastectomie ?

2.1.1. Définitions

Trois types de mastectomie sont actuellement réalisés [9,10] : la mastectomie totale, la mastectomie avec conservation de l'étui cutané (*skin sparing-mastectomy*), la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) (*nipple-sparing mastectomy*). Le but de ces trois techniques est de réaliser l'ablation du maximum de tissu glandulaire en sachant que l'origine embryologique du sein et les variations interindividus ne permettent pas de définir des limites anatomiques chirurgicales par rapport aux structures voisines qui assureraient l'exhaustivité de cette exérèse glandulaire.

La mastectomie totale

La mastectomie totale consiste en l'ablation de la glande avec une ellipse cutanée, légèrement oblique remontant vers le creux axillaire afin de faciliter la reconstruction, en préservant au maximum la laxité du futur quadrant inféro-externe, circonscrivant la PAM qui est emportée avec le reste de la glande. C'est la seule technique à réaliser en cas de mastectomie seule afin d'éviter les surplus cutanés qui gêneront l'appareillage prothétique et qui ne seront de toute façon pas utilisables pour une éventuelle reconstruction ultérieure, compte tenu des phénomènes de rétraction cicatricielle.

La mastectomie avec conservation de l'étui cutané

La PAM est enlevée en monobloc avec le reste de la glande. L'étui cutané est ainsi préservé soit dans sa totalité, soit en le réduisant (incision elliptique peri-PAM, ou incision en T inversé suivant un schéma de mammoplastie type Wise) lorsque le sein est très ptosé et/ou très large (pour limiter les risques vasculaires sur ce lambeau cutané « au hasard ») pour adapter l'étui cutané au volume que l'on souhaite reconstruire.

La mastectomie avec conservation de la PAM

Encore parfois appelée mastectomie sous-cutanée, elle en diffère cependant par deux points : la dissection par rapport à la peau se fait dans le plan dit des crêtes de Duret et l'épaisseur de la peau et du tissu sous-cutané laissé en place ne devrait pas excéder 5 mm [11]. Ce plan de dissection est également celui de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané. La dissection en arrière de la PAM se fait dans le plan laissant en place le moins de tissu glandulaire possible tout en préservant la vascularisation (épaisseur de 5 mm ?). Ces prélèvements rétro-PAM sont remis séparément du reste de la pièce pour une étude histologique ciblée, l'existence de lésions atypiques, voire malignes faisant réviser *a posteriori* (pas d'examen extemporané) la conservation de la PAM ou du cône mamelonnaire. À noter que la technique de conservation de la PAM ne peut être proposée que si la reconstruction associée peut remplacer « volume pour volume » le sein naturel (sans nécessité de réduction importante de l'étui cutané pour l'adapter au volume reconstruit).

2.1.2. Données de la littérature

Le risque d'une exérèse limitée

Le risque résiduel de cancer après mastectomie bilatérale dite prophylactique est vraisemblablement très faible. Il existe quel que soit le type de mastectomie réalisée mais ne semble pas dépendre (pour l'instant) du type de mastectomie choisie [12-14]. Il est cependant difficile d'affirmer actuellement l'absence de sur-risque lié à la préservation cutanée et surtout à la préservation de la PAM, compte tenu de la rareté de l'événement considéré (1 récurrence mamelonnaire pour 7 récurrences locales chez 575 patientes, [12], aucune récurrence mamelonnaire sur 2 récurrences locales sur 124 mastectomies prophylactiques [14]), du recul variable des études, de l'hétérogénéité des patientes incluses, mutées ou non, des techniques employées... et de l'absence d'étude prospective comparative. L'hypothèse d'un sur-risque lié à la préservation de l'étui cutané ou à la préservation de l'étui cutané et de la PAM n'a pas été confirmée ou infirmée jusqu'à maintenant.

L'avantage des conservations cutanées ou cutanées + PAM

Elles donnent de meilleurs résultats esthétiques que les mastectomies conventionnelles, et les mastectomies préservant la PAM de meilleurs résultats que celles ne conservant que l'étui, tant du point de vue des observateurs que des patientes elles-mêmes [14,15], mais ce gain de meilleure image ne retient pas, au contraire, sur le taux de satisfaction globale des patientes (peur du sur-risque de cancer ? taux de réinterventions plus important ?...) [16].

Quant au bénéfice fonctionnel de la conservation de la PAM (fonction érectile et sensibilité), il a été peu étudié : 52 à 75 % des patientes [15,17] disaient avoir conservé une sensibilité au moins partielle de leur PAM (mais une radiothérapie localisée était associée à la conservation de la PAM).

Inconvénient des conservations cutanées et de PAM : la nécrose

D'étendue variable, elle complique 5 à 25 % de ces mastectomies [10,18,19]. Elle est majorée lorsque sont associées des résections de cicatrice antérieure, une incision complexe type Wise (26,5 % de nécrose), les facteurs habituels de risque vasculaire : tabac, diabète [19]. La nécrose de la PAM survient dans 6 à 30 % des conservations [20-23] et serait totale dans la moitié des cas [24]. Les autres complications de la conservation de PAM sont la décoloration (43 %), les malpositions et distorsions [15].

2.1.3. Conclusions

Le geste chirurgical doit trouver un équilibre entre (niveau de preuve 4) :

- la crainte de laisser du tissu glandulaire en place, susceptible de faire le lit d'un cancer ultérieur ;
- la crainte d'une exérèse trop poussée vers la peau, menaçant sa vascularisation et donc source de nécrose et de menace sur la reconstruction ;
- le souci du meilleur résultat esthétique et « fonctionnel » possible, lié lui à la qualité, l'épaisseur et l'étendue des tissus cutanés et sous-cutanés préservés.

Des indications communes aux trois techniques peuvent être données pour assurer une exérèse optimale (niveau de preuve 4) :

- en profondeur, l'exérèse doit aller jusqu'au fascia prépectoral ;
- latéralement, les limites de l'exérèse peuvent être matérialisées par un schéma préopératoire qui marque sur la peau les contours du sein par rapport au thorax : le sillon inférieur et externe. En dedans et en haut, la main de l'opérateur mobilise le sein sur le thorax pour faire apparaître ses contours par rapport au reste de la paroi. En fin d'intervention, la surface de la pièce d'exérèse doit correspondre à ce schéma préopératoire ;
- en superficie (peau), les limites sont variables en fonction du type de mastectomie choisie.

La demande de la patiente constitue le paramètre le plus informatif de l'acceptabilité et de la satisfaction de cette mesure préventive *a posteriori* [25]. L'histoire familiale est souvent un élément déterminant de la demande [25].

2.2. Quel type de reconstruction ?

La majorité des mastectomies prophylactiques sont associées à une reconstruction, le plus souvent immédiate et le plus souvent par implants prothétiques. La décision d'une reconstruction relève du choix de la patiente après exposé des différentes possibilités (reconstruction ou non, immédiate ou différée, techniques de reconstruction possibles, avantages et inconvénients des différentes situations).

2.2.1. La reconstruction par implants prothétiques

Définition

C'est la mise en place d'une prothèse située au moins en partie en position rétro musculaire (rétropectorale). Ces prothèses sont constituées d'une enveloppe de silicone et d'un contenant pouvant être soit du sérum physiologique, soit un gel de silicone (préférentiellement le plus souvent en reconstruction pour éviter les effets de vagues (plissement) visibles des prothèses « salines »). Dans certains cas, la mise en place de cette prothèse préremplie est précédée par la mise en place d'une prothèse d'expansion (*expander*), prothèse qui peut être gonflée progressivement après sa mise en place par injections répétées transcutanées de sérum physiologique. Cette technique d'expansion peut être proposée lorsque le chirurgien estime que la qualité des tissus qui entoureront la prothèse ne permet pas d'avoir d'emblée le volume mammaire souhaité.

Données de la littérature

En période préopératoire précoce, les effets secondaires et complications sont dominés par les douleurs, les hématomes, l'infection, la nécrose, la luxation de prothèse, plus à distance par la contracture capsulaire et la rupture. Ces « complications » surviennent, dans les séries ne s'intéressant qu'aux mastectomies prophylactiques bilatérales [18,26-29] dans 30 à 66 % des cas, le chiffre le plus bas correspondant aux complications ayant nécessité une réintervention précoce ou tardive. L'équipe de la Mayo Clinic [29] insiste particulièrement sur la nécessité d'informer les patientes du risque de réintervention (52 % de leurs opérées ayant au moins une réintervention, 27 % au moins 2). Le risque de perte définitive de prothèse par complication ne dépasse pas 5 %. Enfin, les dernières revues et études de cohorte [30,31] ont confirmé l'absence de sur-risque de maladie inflammatoire (connectivite, fibromyalgie) chez les porteuses de prothèse à gel de silicone.

2.2.2. La reconstruction par lambeaux musculo-cutanés

Définition

C'est l'utilisation de tissus autologues transférés sur le site de mastectomie en conservant leur vascularisation d'origine (lambeaux pédiculés) ou après section du pédicule d'origine, rebranché (microanastomose) sur un pédicule local (lambeaux libres).

Données de la littérature

Soixante-dix à 80 % des reconstructions sont effectuées par prothèse [26,27,29]. L'alternative est le recours aux techniques de lambeaux musculo-cutanés. Les lambeaux musculo-cutanés bilatéraux pédiculés (grand dorsal, TRAM) [32-34] sont peu étudiés dans la littérature voire pas si l'on ne s'intéresse qu'aux reconstructions dans le cadre des prophylaxies pour risque génétique. Les lambeaux musculo-cutanés les plus utilisés actuellement pour une chirurgie prophylactique bilatérale sont les lambeaux libres (avec anastomoses microchirurgicales) permettant une épargne musculaire et limitant donc les séquelles du site donneur.

La morbidité spécifique est constituée par le risque de nécrose du lambeau, partielle dans 2 à 9 % des cas [35-38], totale dans moins de 1 % des cas [35,36,38]. La nécrose peut également survenir au niveau du site des prélèvements (4,2 % des sites abdominaux pour les DIEP [37]). À plus long terme, la morbidité semble surtout celle du site de prélèvement : 0,7 à 6,6 % de hernie ou déhiscence de la paroi abdominale (bulge) après DIEP [35-37,39]. Sur une série de 1 195 lambeaux libres [40], le taux de complications est estimé à 27,9 %, avec 7,7 % de complications majeures, 3 % de complications jugées irréversibles dans une autre série [26]. Le taux de réinterventions pour complications varie de 6 à 21 % [26,36-38].

2.2.3. Conclusions

La reconstruction par implants prothétiques est la technique la plus « simple » de reconstruction qui ne nécessite pas d'autre abord ni cicatrice que celui de la mastectomie et évite donc la morbidité propre des sites donneurs. Néanmoins, la présence de ces corps étrangers non sensibles, peu ou pas mobiles notamment lors des changements de position, nécessite un temps d'adaptation plus ou moins long pour les femmes. Ce type de reconstruction ne permet pas d'obtenir des seins de très grande taille et/ou très ptosés (niveau de preuve 4).

Les lambeaux libres (DIEP, fessiers, « Rubens »...) donnent un résultat plus proche du sein naturel : volume, degré de ptose, consistance, mobilité, évolution à long terme, voire

sensibilité permettant le plus souvent d'éviter la mise en place d'un corps étranger prothétique et ses inconvénients (niveau de preuve 4).

En revanche, il s'agit d'une chirurgie lourde en moyens humains et matériels pour sa réalisation, nécessitant des équipes rompues à la microchirurgie, avec souvent un recours à deux équipes chirurgicales pour limiter le temps opératoire qui reste long, de 7 à 10 heures en moyenne [35,37,41,42] (niveau de preuve 4). Pour la patiente, c'est accepter un site cicatriciel supplémentaire.

Au total, la reconstruction est le plus souvent immédiate et par implants prothétiques. L'utilisation des lambeaux libres reste rare. Il s'agit cependant d'une option possible pour le choix d'une reconstruction bilatérale

2.3. Quel bilan avant une chirurgie prophylactique mammaire ?

Le taux de lésions malignes occultes découvertes sur pièces de mastectomie prophylactique varie dans les études publiées de 0 à 10 % [18,28,43-46]. Cette variabilité s'explique par l'hétérogénéité des populations retenues, mutées ou non, indemnes ou non de cancer. Dans toutes les séries, les lésions malignes sont majoritairement (au moins 2/3 des cas [44]) des carcinomes intracanalaires, le reste étant des canaux invasifs de taille inférieure à 5 mm et donc à risque extrêmement faible d'atteinte ganglionnaire. La mastectomie totale serait donc le traitement suffisant de ce type de lésion. En cas de carcinome infiltrant, une exploration chirurgicale axillaire secondaire devrait néanmoins être discutée (ganglion sentinelle ± curage axillaire).

En conclusion, l'excellent pronostic des rares lésions découvertes sur les pièces de mastectomie prophylactique, ne justifie pas la réalisation systématique d'une procédure de ganglion sentinelle [43,47], ni de refaire une IRM mammaire si elle date de moins de 4 à 6 mois [43] (niveau de preuve 4). Dans le cas où l'IRM est positive, il est recommandé de réaliser si possible une biopsie sous IRM. Une échographie mammaire ciblée suivie d'une biopsie (en cas de lésion retrouvée) peut être une alternative.

2.4. Quelle surveillance après reconstruction ?

Il n'existe actuellement pas d'étude dans la littérature s'intéressant spécifiquement au suivi des femmes porteuses d'une mutation ayant bénéficié d'une chirurgie prophylactique mammaire (avec ou sans reconstruction).

Les deux enjeux de cette surveillance sont d'une part la détection de la survenue d'un cancer et d'autre part la détection des complications de la reconstruction. Compte tenu du faible risque de cancer ultérieur, de leur localisation essentiellement superficielle (cf. supra) d'une part, et compte tenu du choix prophylactique fait pour « soulager » les patientes de leur anxiété vis-à-vis du cancer d'autre part, il ne semble pas utile de proposer plus qu'une surveillance clinique avec inspection et palpation des sites mammaires et ganglionnaires indépendants. Reste le problème des complications à long terme de la reconstruction. Le seul ne relevant éventuellement pas d'un examen clinique pour sa détection, est le risque de rupture prothétique asymptomatique. La question essentielle est de savoir s'il existe un inconvénient à laisser en place une prothèse rompue sans retentissement clinique, y compris esthétique et quel serait pour la patiente le bénéfice à en faire le dépistage présymptomatique par un bilan d'imagerie. Cette question n'est pas résolue actuellement.

2.5. Conséquences psychosociales de la chirurgie prophylactique

Cf. texte sur la dimension psychologique du recours à la mastectomie prophylactique chez les personnes à risque familial d'une maladie cancéreuse, accessible sur le site de l'INCa : www.e-cancer.fr.

3. LES AUTRES MOYENS DE RÉDUCTION DU RISQUE DE CANCER DU SEIN

3.1. L'annexectomie bilatérale

Les premières études ont mis en exergue une nette réduction du risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 et BRCA2 qui avaient choisi la chirurgie préventive des annexes plutôt que la surveillance [48-50]. Mais les deux études qui ont analysé séparément les conséquences de la chirurgie ovarienne en fonction du gène n'ont pas vu de différence significative de réduction du risque de cancer du sein avec les mutations de BRCA2 chez les femmes indemnes porteuses d'une mutation [51] ou du risque de cancer controlatéral [52]. L'opinion générale était donc une réduction du risque de l'ordre de 50 % pour BRCA1 et incertaine pour BRCA2. Ces enquêtes étaient cependant rétrospectives avec les difficultés d'interprétation que l'on connaît [53]. Par exemple, le choix de faire une chirurgie ovarienne préventive n'est pas indépendant de la prévalence de l'atteinte ovarienne dans la famille et le risque pour les apparentés est corrélé au site des cancers (sein ou ovaire) de la famille [54]. Le nombre de femmes porteuses d'une mutation BRCA2 était aussi dans les premières études nettement inférieur aux mutations de BRCA1, d'où une faible puissance de la comparaison. En revanche, dans la seule étude prospective publiée [55] concernant 1 079 femmes âgées de plus de 30 ans, mutées BRCA1 ou BRCA2 et après 3 ans de suivi, la réduction du risque de cancer de sein est de 40 % chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 opérées par rapport aux femmes surveillées (Hazard ratio 0,61 IC95 % [0,30-1,22], 15 cancers/368 femmes opérées, 19 cancers/178 femmes surveillées) alors que chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2, la réduction du risque de cancer du sein est de 70 % chez les opérées par rapport aux femmes surveillées (Hazard ratio 0,28 IC95 % [0,08-0,92]). Le point le plus intéressant de cette étude est la réduction du nombre de tumeurs RE+ (7 *versus* 2) avec la chirurgie des ovaires et l'absence de différence du nombre des tumeurs RE- (14 avec la chirurgie, 11 avec la surveillance). Ces chiffres sont cohérents avec les autres études prospectives de manipulations hormonales dans les cancers du sein qui ont toutes montré une réduction du risque de cancer du sein RE+ sans changement pour les tumeurs RE- [56,57]. Dans les études rétrospectives qui ont vu une diminution du risque de cancer controlatéral avec le tamoxifène chez les patientes mutées BRCA1 [58,59], il est possible que la prescription initiale ait été liée au statut RE+ de la première tumeur et que l'on ait observé une réduction du risque controlatéral des tumeurs RE+ du fait de la relation entre le statut de la première et de la deuxième tumeur dans les formes BRCA1/2 [60]. Une méta-analyse publiée en 2009 confirme l'effet préventif de l'annexectomie quel que soit le type de mutation [61].

Cette chirurgie ovarienne est beaucoup plus souvent acceptée que la chirurgie préventive mammaire [62,63] et trois fois plus réalisée [64]. Cependant, seulement 40 à 60 % des femmes de plus de 50 ans semblent avoir réalisé une annexectomie dans différentes séries (communication San Antonio, cohorte GENEPSO).

L'annexectomie chez la femme en activité génitale est associée aux conséquences de la privation hormonale brutale. Si la réduction observée du risque de cancer du sein après la castration passe au moins en partie par la déficience hormonale, les résultats de 2 études sont rassurants au sujet de l'utilisation d'un traitement substitutif après la chirurgie. Dans l'étude internationale « PROSE » [65], la réduction du risque de cancer du sein associé à l'ovariectomie prophylactique n'est pas significativement différente selon l'utilisation (0,37 IC 95 % 0,14-0,96) ou non (0,38 IC 95 % 0,09-1,59) d'un traitement substitutif de courte durée (3,2 ans en moyenne). Une étude cas témoins de 472 femmes ménopausées (les trois quarts naturellement) avec une mutation BRCA1, n'a pas décrit d'augmentation du risque de cancer du sein associé au THS mais, au contraire, une réduction du risque avec les estrogènes seuls [66]. Ces deux études sont sans doute à interpréter avec une grande prudence [67]. On peut cependant en retenir qu'il n'y a pas de contre-indication à un traitement estrogénique ou estroprogestatif en cas de symptômes de la ménopause, au moins pour une courte durée.

On peut s'appuyer également sur une analyse décisionnelle selon le modèle de Markov, qui a repris les données qui étaient disponibles en 2004, pour estimer les gains de survie apportés par la chirurgie préventive ovarienne avec ou sans traitement de substitution [68]. D'après ce modèle, la chirurgie prophylactique ovarienne allonge l'espérance de vie des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 de façon significative. Le gain en années va de 3,34 à 4,65 ans selon l'âge de l'ovariectomie. Ce gain est peu modifié (+ 0,17 à - 0,34) par le traitement hormonal lorsqu'il est interrompu à 50 ans, mais une réduction nette (- 0,79 à - 1,09) de l'espérance de vie est observée lorsque le traitement est poursuivi toute la vie. Par exemple, le gain lié au traitement substitutif jusque 50 ans est de 0,79 années pour les femmes qui choisissent la chirurgie préventive mammaire et ovarienne. La perte en années liée au traitement hormonal est estimée à 1,09 si l'on fait la chirurgie ovarienne seule à 30 ans avec un traitement hormonal la vie entière [68].

3.2. Les moyens médicaux

3.2.1. Les SERM (*Selective estrogen receptor modulator*)

Les grandes études de prévention par tamoxifène *versus* placebo (NSABPP1, ROYAL MARSDEN, Italienne, IBIS1) [69-71] ont été effectuées dans la population générale à haut risque ou à risque intermédiaire. Globalement, la méta-analyse publiée en 2003 [57] donne une réduction de 38 % de l'incidence des cancers du sein avec le tamoxifène. Il n'y a pas de diminution du risque pour les cancers sans récepteurs des estrogènes (Hazard ratio 1,22 IC95 % [0,89-1,67]) mais une diminution de 48 % (IC95 % [36-58] ; $p < 0,0001$) pour les cancers avec ces récepteurs. Dans l'étude prospective randomisée du NSABP-P1, une évaluation d'une sous-population de femmes porteuses d'une mutation a été effectuée et a montré une diminution du risque de 62 % chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2, sans différence chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 [71]. Le faible nombre de cas (19 au total) ne permet pas de conclure de façon significative sur le plan statistique. Une autre analyse rétrospective de la même étude randomisée constate une avance au diagnostic d'un an avec le tamoxifène pour les tumeurs RH- qui pourrait être liée à la réduction de la densité de la glande mammaire avec le tamoxifène. Il n'y a cependant pas de différence pour les tumeurs RH+ [72].

Dans l'étude IBIS1 [69,70] qui a été effectuée chez 7 152 femmes âgées de 35 à 70 ans avec un suivi médian de 50 mois, sachant que 95 % de ces femmes appartiennent à une famille de cancer, le tamoxifène réduit de 33 % le risque de cancer du sein par rapport au placebo. En parallèle, il existe une augmentation du cancer de l'endomètre non statistiquement significative et une augmentation des événements thromboemboliques statistiquement significative.

Dans les essais préventifs utilisant le raloxifène comme l'essai MORE ou CORE, il n'y a pas eu de sous-population mutée étudiée, pas plus que dans l'étude STAR qui compare tamoxifène et raloxifène en prévention du cancer du sein.

Une question concerne les conséquences du tamoxifène après ovariectomie prophylactique d'autant que le tamoxifène utilisé seul chez les femmes non ovariectomisées peut augmenter le nombre de kystes fonctionnels ovariens étant donné la stimulation ovarienne secondaire au tamoxifène.

Dans l'enquête cas témoins de Gronwald [58], l'utilisation du tamoxifène a été comparée chez 285 femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 avec un cancer bilatéral et 751 femmes témoins mutées avec un cancer unilatéral. Le tamoxifène est associé à une réduction du risque de cancer du sein contralatéral indépendamment de l'ovariectomie (Odd ratio 0,50 IC95 %

[0,30-0,85] pour BRCA1 et Odd ratio 0,42 IC95 % [0,17-1,02] pour BRCA2). Cet effet est particulièrement mis en évidence chez la femme préménopausée ou avec une ménopause naturelle. Dans cette étude rétrospective, il est possible qu'il y ait un biais de prescription lié à la présence de récepteurs aux estrogènes sur la tumeur initiale.

Dans l'étude de Metcalfe qui objective la variabilité des pratiques chez les femmes porteuses d'une mutation suivant les pays, 5,5 % des femmes ont utilisé du tamoxifène, 2,9 % du raloxifène et 50 % suivaient un programme de surveillance [73].

3.2.2. Les inhibiteurs d'aromatase

Les traitements préventifs par inhibiteurs d'aromatase sont à l'étude (essai LIBER évaluant l'efficacité préventive du letrozole chez les femmes ménopausées porteuses d'une mutation BRCA1/2) et il n'existe pas actuellement de données disponibles sur leur efficacité chez les femmes porteuses d'une mutation.

3.2.3. Contrôle du poids et les mesures nutritionnelles

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence l'influence de l'indice de masse corporelle (IMC) et de la prise de poids sur l'incidence du cancer du sein en fonction du statut ménopausique. Il apparaît une relation entre l'IMC et l'incidence du cancer en postménopause.

L'étude de la *Nurse health study*, évaluant l'effet de changement de poids sur l'incidence de cancer du sein chez 87 143 femmes ménopausées, a montré le rôle de la prise de poids sur l'incidence du cancer du sein.

En 2005, une étude cas témoin [74] effectuée sur 1 073 paires de femmes avec mutations BRCA1/2 a montré qu'une perte de poids de 4,5 kg ou plus chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 entre 18 et 30 ans était associée à une diminution du risque de développer un cancer du sein à l'âge de 40 ans (Odd ratio 0,47 IC95 % [0,28-0,79]). Cet effet disparaissait lorsque la perte de poids survenait après 30 ans.

L'impact de la nutrition, en particulier l'impact d'un régime avec un niveau bas de graisse, comme dans l'étude WHI, l'impact des anti-oxydants (SUVIMAX), des phyto-oestrogènes (méta-analyse 2005), l'utilisation de différents nutriments comme la vitamine E, l'utilisation de rétinoïdes, de bêta-carotènes n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez les femmes à risque familial ou mutées BRCA1, BRCA2.

3.3. Conclusions

L'annexectomie bilatérale en préménopause réduit le risque de cancer du sein d'environ 50 % (niveau de preuve 4).

La chirurgie ovarienne réduit probablement le risque de cancer du sein associé à BRCA1 mais il est vraisemblable que l'effet prédomine sur les tumeurs qui expriment les récepteurs hormonaux. Comme les tumeurs liées à BRCA1 sont généralement RE- et les tumeurs liées à BRCA2 le plus souvent RE+, on s'attend à ce que la réduction du risque soit plus prononcée pour BRCA2 que pour BRCA1 (niveau de preuve 4).

Le choix d'une ovariectomie, dans le but de réduire le risque de cancer du sein, ne peut être dissocié du choix de l'annexectomie préventive des cancers de l'ovaire et de la trompe et aussi de la décision de faire ou non une chirurgie préventive mammaire.

Les symptômes de privation hormonale peuvent être soulagés par un traitement de substitution, œstrogénique en cas d'hystérectomie associée, œstroprogestatif sinon. Chez les femmes jeunes, une prescription d'analogues de la LHRH sur une courte période (trois mois), avant la décision d'ovariectomie prophylactique, peut aider à prendre conscience du retentissement de la privation hormonale avant la décision de ce geste chirurgical irréversible. Une éventuelle diminution par le traitement de substitution du bénéfice attendu sur la réduction du risque mammaire est possible, elle n'est pas quantifiée actuellement (niveau de preuve 4). En cas de symptomatologie liée à la ménopause induite, la prescription d'un THS aux doses adaptées et sur un temps réduit n'est donc pas contre-indiquée [66].

Les traitements par SERM ont montré leur efficacité en termes de réduction d'incidence chez les femmes à haut risque familial (niveau de preuve 1). Cependant, ni les bénéfices, ni les risques (risques thromboemboliques) n'ont été clairement évalués, en particulier chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2.

Les traitements préventifs par inhibiteurs d'aromatase sont à l'étude.

4. CONDUITE A TENIR EN L'ABSENCE DE CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE MAMMAIRE

4.1. Surveillance mammaire

La mammographie est le test de référence du dépistage des cancers du sein. Considérant les difficultés de l'interprétation des clichés chez la femme jeune et la réticence de la plupart des femmes envers la chirurgie mammaire préventive, d'autres solutions ont été recherchées. Depuis quelques années, l'IRM dynamique avec injection de gadolinium a été ajoutée à l'imagerie traditionnelle (mammographie/échographie) pour les femmes considérées à très haut risque de cancer du sein. Il est avéré que l'IRM augmente notablement la sensibilité du dépistage annuel (94 % IC95 % [86-98]) au prix d'une baisse de spécificité (3 à 5 fois plus de rappels en raison des faux positifs de l'IRM) [75]. Du fait des caractéristiques en imagerie des

tumeurs BRCA1/2, des difficultés d'analyse des clichés, de l'expérience encore limitée des radiologues, la majorité des femmes qui auront une surveillance annuelle par IRM, mammographie et échographie seront confrontées à un rappel ou à un contrôle rapproché [76].

Une revue systématique publiée en 2007 [77] a évalué les performances de l'IRM et de la mammographie pour dépister un cancer du sein chez des femmes à haut risque. Deux des 11 études analysées n'avaient inclus que des femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 [78,79]. La probabilité de laisser une anomalie ACR4 ou plus après un examen négatif avec une prévalence de 2 % est de 1,4 % pour la mammographie seule et de 0,3 % avec les 2 examens. Globalement, le taux de cancers de l'intervalle avec l'association n'est pas supérieur à 10 %. Plus de la moitié de ces tumeurs mesurent moins de 10 mm ou sont *in situ*, et le taux d'invasivité des cancers invasifs varie de 12 à 21 % [77].

4.2. La contraception orale

Dans la population générale, la contraception orale avant l'âge de 20 ans est associée à une augmentation modérée du risque de cancer du sein. Les études faites chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 sont contradictoires.

Une étude cas témoins de 1 311 paires de femmes [80] a pu suggérer que l'utilisation de la contraception orale n'avait pas d'effet délétère chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2. Par contre, la contraception avait un effet délétère modeste chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 (Odd ratio 1,20 IC95 % [1,02-1,40]).

Au contraire, Haile, dans une étude de 497 femmes porteuses d'une mutation BRCA1 dont 195 avec un cancer du sein et 307 femmes porteuses d'une mutation BRCA2, dont 128 avec cancer du sein, constate que la contraception orale n'a pas d'effet sur le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1, alors qu'à partir de 5 ans d'utilisation, elle a un effet négatif sur les femmes BRCA2 (Odd ratio 2,06 IC95 % [1,08-3,94]). Cet effet n'est pas influencé par la durée de l'utilisation [81].

Dans une étude rétrospective à partir d'une cohorte internationale (IBCCS) de 1 593 femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2, Brohet observe une augmentation modérée (Hazard ratio 1,47 IC95 % [1,16-1,87]) du risque de cancer du sein qui ne diminue pas après l'arrêt de la pilule contraceptive. Il n'observe donc pas de différence de risque entre les utilisatrices en cours et celles qui ont utilisé antérieurement la pilule, comme c'est le cas en population générale. En revanche, l'utilisation d'une contraception orale à long terme, c'est-à-dire de 4 ans ou plus, avant une première grossesse, est associée à une augmentation du risque chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 (Hazard ratio 1,49 IC95 % [1,05-2,11]) et chez les porteuses d'une mutation BRCA2 (Hazard ratio 2,58 IC95 % [1,21-5,49]) [82].

4.3. Traitement hormonal de la ménopause naturelle

Il n'y a dans la littérature qu'une seule étude sur le traitement hormonal de la ménopause chez les femmes ménopausées naturellement et mutées BRCA1 [66]. Il s'agit d'une étude cas témoins qui décrit une diminution du risque de cancer du sein avec le traitement substitutif, en particulier dans le cas d'un traitement œstrogénique seul. D'importantes réserves d'ordre méthodologique ont cependant été formulées [67]. Dans une étude réalisée au Québec destinée à mesurer les conséquences de la publication de l'étude du WHI sur l'utilisation du traitement substitutif chez les femmes qui ont été testées pour BRCA1/2 [83], on se rend compte que l'utilisation du traitement hormonal est rare (3 %) chez les femmes porteuses d'une mutation même après ovariectomie avant la ménopause.

4.4. Conclusions

Surveillance mammaire

La surveillance par IRM mammaire augmente le nombre de cancers diagnostiqués (niveau de preuve 2). Il n'y a cependant pas d'information sur la réduction du risque de décès apporté par la mammographie, l'association IRM-mammographie, ou l'association IRM-mammographie-échographie. Compte tenu du nombre de prises de contraste ACR3 nécessitant des contrôles rapprochés, du taux de faux-positifs et du faible recul, le rapport bénéfice/risque de cette surveillance n'est pas connu actuellement. Faute d'études randomisées, ce rapport bénéfice/risque sera difficile à estimer précisément, mais dans tous les cas, étant donné la sensibilité de la méthode et l'absence d'irradiation, l'IRM est devenue l'examen de surveillance mammaire de référence des femmes à haut risque de cancer du sein.

On peut s'interroger sur l'utilité de la mammographie et de l'échographie systématiques chez les femmes avant 40 ans lorsque l'IRM est normale [84] ce d'autant que les mutations BRCA1/2 sont associées à un déficit des systèmes de réparation de l'ADN. On peut donc craindre chez les femmes mutées une sensibilité particulière aux radiations ionisantes. Une modélisation récente (fondée sur plusieurs hypothèses) a comparé les risques de l'irradiation mammaire au bénéfice de la mammographie [85]. Par exemple, d'après le modèle, dans le cas où la réduction de la mortalité chez les femmes jeunes est de 15-25 %, le bénéfice de la mammographie annuelle de dépistage n'apparaît qu'à partir de 35 ans. Compte tenu de l'imprécision des éventuels bénéfices, les recommandations internationales sont assez variables [4].

Il est essentiel que les femmes qui choisissent la surveillance mammaire aient bien compris :

- qu'il ne s'agit pas d'éviter la maladie ;
- que la plupart des lésions identifiées lors de cette surveillance seront des cancers invasifs associés à un risque de décès (variable) sans doute faible mais non nul ;
- que la surveillance mammaire régulière ne garantit pas la découverte d'une tumeur de petite taille
- et enfin que les cancers de l'intervalle sont possibles en particulier pour les porteuses de mutations BRCA1.

Contraception orale

La littérature a montré que la contraception orale est associée à une réduction importante et prolongée du risque de cancer de l'ovaire, y compris dans les populations BRCA1/2 (niveau de preuve 2). En revanche, son influence sur le risque de cancer du sein est mal évaluée compte tenu du caractère rétrospectif des études, des risques de biais, qui sont probablement encore plus importants que dans les études faites dans la population générale, et incitent à une grande prudence dans l'interprétation de ces données qui sont parfois contradictoires (niveau de preuve 4).

FEMME PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN (RISQUE CONTROLATÉRAL)

RECOMMANDATIONS

La mastectomie controlatérale immédiate, ou retardée par rapport au traitement du premier cancer, est une option envisageable en cas de mutation documentée BRCA1/2. Les situations sont complexes et particulières, les décisions doivent être réfléchies et discutées au cas par cas (accord professionnel).

Si la mutation n'est pas connue mais l'histoire familiale évocatrice d'un contexte héréditaire, une consultation d'oncogénétique peut être envisagée « en urgence » dans le but d'éclaircir l'histoire familiale et si nécessaire dans le but d'obtenir les résultats du test avant le traitement local de la tumeur mammaire, en particulier avant la radiothérapie en cas de possibilité de traitement conservateur (accord professionnel).

L'information et la décision du geste chirurgical uni ou bilatéral devront s'appuyer sur l'évaluation des risques à l'aide d'algorithmes ou de nomogrammes d'aide à la décision (Adjuvant ! Online pour le risque évolutif général du cancer, tufts-nemc.org/ibtr pour le risque de récurrence locale après traitement conservateur du côté atteint, ces risques étant à mettre en balance avec le risque de 25 à 30 % à 10 ans d'atteinte du côté sain) (accord professionnel).

ARGUMENTAIRE

FEMME PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN (RISQUE CONTROLATÉRAL)

Le risque controlatéral est souvent l'objet d'une inquiétude majeure de la part de la patiente qui a eu l'expérience d'un cancer du sein. Le risque accru de cancer controlatéral constitue la différence la plus significative du risque de rechute entre les cancers du sein BRCA1/2 et les formes sporadiques.

1. ESTIMATION DU RISQUE

Les risques de cancer controlatéral sont très élevés en présence d'une mutation BRCA1/2. Selon les séries, ce risque varie de 10 à 31 % à 5 ans et de 25 à 31 % à 10 ans en cas de mutation, alors qu'ils sont de 2 à 12 % à 5 ans et de 4 à 8 % à 10 ans pour les cas sporadiques. Cela correspond à un risque annuel de 2 à 3 % [86] et donc un risque relatif de 4 à 6 si l'on prend un risque de base annuel de 0,5 %. Comme ce risque n'a pas tendance à diminuer avec le temps, contrairement au risque de récurrence locale ou de métastase à distance, il est d'autant plus significatif que le pronostic du premier cancer est favorable et que la femme est jeune.

L'étude de Metcalfe [52] estime un risque de pratiquement 30 % à 10 ans, risque réduit par le tamoxifène, la castration (surtout avant 50 ans) et pour les mutations de BRCA2. Les mêmes risques (26 % à 10 ans et 39 % à 15 ans) sont calculés par Pierce [87].

La relation entre l'augmentation du risque de cancer controlatéral lié au jeune âge et la mutation n'est pas simple. Au total, le risque controlatéral est évalué à 40 % à 10 ans chez les femmes qui ont une mutation et qui sont atteintes avant 50 ans [88].

Le risque de cancer controlatéral dans les formes héréditaires non liées à BRCA1/2 a été parfois décrit comme étant aussi élevé que celui lié aux mutations BRCA1/2 [89], mais d'autres calculs font état de biais de sélection qui pourraient surestimer ces risques, les patientes testées après le diagnostic de cancer du sein ayant en moyenne une durée d'exposition plus longue au risque controlatéral [90].

Le risque de récurrence locale dans le sein traité (qui peut influencer le choix de la prise en charge controlatérale) n'est pas très différent en cas de mutation BRCA1/2 et dans les formes sporadiques [86,91,92]. Le recul est cependant souvent limité à quelques années, la localisation de la récurrence (dans le même quadrant ou non) est rarement significativement et l'influence des traitements systémiques n'est pas prise en compte [87]. Dans une petite série de femmes avec une mutation BRCA1 (n = 22), le risque est quasiment de 50 % à 12 ans et n'apparaît pas dans les premières années [93].

En conclusion, si l'augmentation du risque de cancer controlatéral, en cas de mutation BRCA, est acquise (niveau de preuve 2), le bénéfice éventuel sur la survie de la chirurgie préventive ou d'un diagnostic précoce du cancer controlatéral n'est pas documenté (niveau de preuve 4).

Les résultats publiés sont d'interprétation limitée par la petite taille des populations étudiées, le caractère rétrospectif de presque toutes les séries [94].

Enfin, ces études rétrospectives ne prennent pas en considération, du fait de la petite taille de l'échantillon, le gène en cause (BRCA1 ou BRCA2) qui n'est probablement pas indépendant du bénéfice du tamoxifène ou de la castration.

2. INDICATIONS DE LA MASTECTOMIE CONTROLATÉRALE

Une revue Cochrane a répertorié en 2004 huit études incluant 1 708 patientes qui ont eu une chirurgie mammaire prophylactique controlatérale [94]. Les auteurs concluent que cette chirurgie diminue le risque de cancer controlatéral d'environ 95 % mais sans modifier la survie. Dans cette revue systématique les reculs sont variables, les indications dépassent le cadre de l'hérédité, les analyses moléculaires n'ont pas été faites, les modalités du geste chirurgical sont variables et ne répondent plus aux « standards » actuels. En particulier, les anciennes mastectomies « sous-cutanées » conservant la plaque aréolo-mamelonnaire laissent en place une partie substantielle de la glande [95].

Il n'y a pas d'études randomisées, elles n'ont pas été faites et ne le seront sans doute jamais. Nous n'avons donc pas les moyens d'éviter le biais de sélection inévitable qui amène à la chirurgie controlatérale les patientes qui ont un pronostic favorable.

Dans la série de Metcalfe (491 patientes atteintes de cancer du sein stade I et II, mutées BRCA1 ou BRCA2) [52] avec un suivi médian de 9,2 ans, une seule rechute sur la cicatrice est survenue parmi 146 femmes qui avaient eu une mastectomie bilatérale d'emblée ou une mastectomie préventive controlatérale secondaire, alors que dans le groupe des 336 femmes qui ont gardé le sein controlatéral, on compte 97 cancers controlatéraux (Hazard ratio 0,03 ; $p = 0,0005$).

Dans la série de Rotterdam (181 patientes, environ la moitié sont mutées BRCA1/2), aucune n'a eu de cancer du sein controlatéral à quatre ans et demi, mais 16 sont décédées du premier cancer du sein [18].

Le nombre de femmes atteintes qui s'orientent secondairement vers une chirurgie préventive controlatérale est important mais varie selon les séries (18 % à Washington [96], 53 % aux Pays-Bas [97]). Il varie aussi selon le moment où la mutation est connue [98]. Les études récentes confirment les différences de taux de chirurgies préventives controlatérales en fonction du pays [73,99]. Ce taux varie de 0 en Norvège à quasiment 50 % aux États-Unis, et 5 % en Europe. Les facteurs prédictifs de mastectomie controlatérale en Amérique du nord sont le jeune âge, le type de chirurgie initiale (15 % en cas de chirurgie conservatrice et 63 % en cas de mastectomie). Les femmes qui ont eu une annexectomie sont plus susceptibles d'avoir une mastectomie controlatérale (33 *versus* 18 %) [99]. Le même auteur [100] a décrit une importante variation en fonction de la région du taux de chirurgies préventives faites dans son pays (le Canada) suggérant que la part de différence de « culture » n'est sans doute pas la seule à expliquer les variations connues entre les pays [63]. Il est vraisemblable que les différences de la relation médecin-patient expliquent aussi une partie de ces divergences. Dans la série de Montgomery [101], l'avis du médecin vient en premier lieu comme déterminant du choix de la chirurgie controlatérale. À noter que dans cette importante enquête internationale ($n = 927$) le taux de reconstruction mammaire immédiate (RMI) n'est pas mentionné et le cancer du sein était connu au moment du test génétique [73].

Lorsque la recherche de mutation est faite lors du diagnostic du cancer du sein, l'étude de Schwartz *et al.* rapporte que sur 31 femmes, pratiquement la moitié de celles qui ont une mutation choisissent la mastectomie bilatérale [102] et 7 sur 7 ont également fait ce choix dans l'étude de Weitzel *et al.* [103].

2.1. Patiente mutée (BRCA1/2) chez laquelle est diagnostiqué un cancer

Le traitement du cancer, l'évaluation de son pronostic et le risque controlatéral lié à la mutation doivent être pris en charge conjointement. Les risques de rechute et de décès à 10 ans peuvent être estimés par des logiciels (le plus utilisé est Adjuvant ! Online) selon les caractéristiques de la tumeur, mais il n'est pas acquis que les facteurs pronostiques

traditionnels (taille tumorale, grade histopronostique) s'appliquent de la même façon en cas de mutation BRCA1 [104]. La plupart des femmes dans ces situations seront vraisemblablement surveillées par IRM, qui vont permettre des diagnostics plus nombreux [75,105]. L'information sur le risque controlatéral fait partie de l'information sur les risques futurs (récidive locale, métastase à distance, rechute controlatérale).

Les facteurs qui vont influencer le choix d'une chirurgie préventive controlatérale sont liés au risque de rechute du premier cancer et à la perception de ce risque par la patiente.

La discussion doit prendre en compte, d'une part les risques de récidive et le pronostic qui en découle, d'autre part le contexte personnel.

Les risques :

- l'âge de survenue du cancer ;
- le pronostic du cancer du sein (mesuré par la taille, l'atteinte ganglionnaire, le caractère invasif de la tumeur, le grade histologique, les récepteurs stéroïdiens, l'expression d'HER2-neu) ;
- les traitements systémiques éventuellement associés (chimiothérapie, traitements à visée hormonale (tamoxifène, anti-aromatase chez les femmes ménopausées, chirurgie préventive des annexes).

Le contexte personnel :

- la perception de la maladie à travers le vécu familial (nombre de cas de cancers du sein/ovaire, proximité des personnes touchées, nombre de décès par cancer dans la famille) ;
- la présentation par les soignants des risques et des options ;
- le type de chirurgie du sein atteint (mastectomie ou conservation possible) ;
- les conditions de reconstruction mammaire immédiate (RMI) uni ou bilatérale ;
- désir de symétrie en cas d'obésité.

2.2. Cancer du sein survenant chez une femme non testée mais appartenant à une famille ayant une mutation connue

Si la plupart des femmes appartenant à une famille dont le risque a été documenté par une mutation sont informées, elles ne consultent pas toujours [106]. Il se peut aussi que l'appartenance à une famille à risque ne soit reconnue que lors de l'apparition du cancer du sein. Lorsque la mutation familiale est identifiée, le laboratoire de biologie moléculaire est capable de confirmer rapidement (en quelques jours) la présence (ou l'absence plus rarement) de la mutation chez la personne atteinte. Il est préférable de s'assurer de la présence de la mutation familiale vu la possibilité de phénocopies (6 % pour Meijers-Heiboer [98]). Dans ce cas on en revient à la situation précédente d'un cancer du sein avec mutation BRCA1/2. La différence est dans la connaissance d'une mutation dans le contexte aigu de la prise en charge du cancer du sein.

2.3. Cancer du sein survenant chez une femme appartenant à une famille à risque héréditaire non encore testée

Il s'agit d'une situation fréquente. La famille n'a peut être pas fait la démarche ou c'est la tumeur supplémentaire qui vient d'être diagnostiquée qui fait que la famille entre dans le cadre des analyses moléculaires à la recherche d'une mutation. Il peut s'agir aussi d'un

cancer du sein survenant de façon apparemment isolée mais dont les caractéristiques (âge de survenue, phénotype basal/triple négatif) font évoquer une mutation BRCA1/2. Il est possible d'envisager une recherche de mutation BRCA1/2, en sachant que le délai nécessaire actuellement n'est pas compatible avec l'organisation habituelle du traitement.

Ce délai est variable selon les laboratoires, mais l'analyse peut être demandée en priorité si elle influence le traitement resté en attente. L'importance des conséquences de la découverte d'une mutation BRCA peut sans doute légitimer de temporiser quelque temps avant de décider du traitement définitif [107], en particulier dans la discussion entre traitement conservateur radiochirurgical associé à une surveillance controlatérale et mastectomie bilatérale, d'autant que les informations sur le risque controlatéral et ses possibles conséquences peuvent être lourdes à gérer au moment du diagnostic et pendant les traitements initiaux [108]. Le fait de commencer par un traitement systémique (chimiothérapie ou traitement à visée hormonale), si les circonstances cliniques (âge, taille de la tumeur) le justifient, peut permettre d'attendre les résultats des analyses moléculaires et de laisser le temps de la réflexion avant des décisions pour certaines irréversibles.

Il peut être judicieux de proposer une consultation d'oncogénétique dès la consultation initiale pour cancer du sein lorsque le contexte est évocateur d'une hérédité BRCA1/2 (accord professionnel). Ceci peut permettre d'adapter le traitement local en fonction des conclusions de la consultation d'oncogénétique, voire en fonction du résultat des analyses génétiques si les circonstances permettent d'obtenir le résultat avant la discussion sur le traitement local. En particulier, comme ce sont souvent des femmes jeunes avec une tumeur palpable, une chimiothérapie néoadjuvante peut permettre d'obtenir la consultation d'oncogénétique, le résultat du séquençage des deux gènes et le temps de la réflexion avant de s'engager sur le traitement local du ou des seins. La majorité de ces femmes n'auront pas de mutation délétère identifiée, mais l'alternative chirurgie conservatrice/radiothérapie associée à une surveillance du sein controlatéral *versus* mastectomie bilatérale, avec éventuelle reconstruction immédiate pour celles qui ont une mutation, mérite probablement le passage sans retard par la consultation d'oncogénétique. Il est bon de rappeler pour le clinicien qui prend en charge la patiente que l'entretien avec un consultant en génétique n'est évidemment pas un engagement à faire les analyses.

2.4. Femme porteuse d'une mutation ayant un antécédent de cancer du sein traité

Si les experts sont unanimes à recommander de faire le maximum pour identifier la mutation avant le diagnostic de cancer [109], de nombreuses patientes auront leur diagnostic de mutation en même temps ou après le cancer du sein. Actuellement, la consultation d'oncogénétique initiale se situe en effet le plus souvent à distance du traitement. Les recommandations de surveillance des cancers du sein donnent désormais les indications des consultations d'oncogénétique [110].

Les données de la littérature ne mentionnent pas toujours le délai entre le traitement du cancer du sein et la mastectomie controlatérale. Dans la série de Herrinton, un peu plus de la moitié des femmes ont eu l'intervention dans les 4 mois qui ont suivi le traitement initial, donc comme traitement de première intention [111]. On imagine que la proportion des femmes qui choisiront la mastectomie controlatérale comme traitement radical initial sera plus importante que celles qui s'orienteront secondairement vers le même geste. Néanmoins, les données de la littérature sur ce sujet restent limitées.

2.5. Conclusions

Les situations sont extrêmement différentes selon que le cancer du sein vient d'être diagnostiqué ou est surveillé, selon que la famille a été testée ou non, selon qu'une mutation familiale a été identifiée ou non, selon que la patiente est connue pour avoir ou pas une mutation.

3. PROBLÈMES TECHNIQUES DE LA CHIRURGIE CONTROLATÉRALE

Il n'y a actuellement pas d'étude dans la littérature s'intéressant spécifiquement aux problèmes techniques de la chirurgie mammaire (essentiellement sur le plan de la reconstruction) pour les femmes ayant déjà eu un traitement pour cancer du sein et chez lesquelles se pose le problème d'un geste « prophylactique » contro, voire bilatéral. Le choix de la ou des techniques de reconstruction, si cette dernière est souhaitée par la patiente, va tenir compte de la situation différente des deux seins : (déjà traité ou non) pour essayer d'obtenir un résultat aussi symétrique que possible alors que la situation de départ est différente. Deux types de situation se présentent.

Dans la première, la patiente a déjà eu un traitement complet de son cancer du sein et se trouve dans une situation de demande prophylactique unie (si le traitement initial n'était pas conservateur ou si le choix se porte uniquement sur le sein indemne (cf. *supra*)) ou bilatérale. Le choix de la technique de conservation dépend bien sûr des différentes situations :

- Traitement antérieur radiochirurgical conservateur d'un côté que l'on ne souhaite pas modifier et MT prophylactique de l'autre en sachant alors que la technique de reconstruction devra être choisie pour donner un résultat morphologique aussi proche que possible du sein traité, car il est déconseillé de réaliser une symétrisation sur sein conservé irradié (risque de complications cicatricielles et glandulaires, techniques de plastie glandulaire difficiles à réaliser du fait de la mauvaise plasticité de la glande irradiée, risque de sein « pierreux » après ces plasties, et donc mauvais résultats esthétiques).
- Sein traité ayant déjà eu une reconstruction, la solution « idéale » est de proposer la même technique de reconstruction pour la chirurgie prophylactique controlatérale, en sachant qu'elle n'est pas toujours souhaitée par la patiente, notamment quand la reconstruction initiale a été faite par lambeau musculo-cutané et que la patiente juge ce geste « trop lourd » en termes fonctionnels.
- Sein traité ayant eu une mastectomie totale avec ou sans irradiation, ou totalisation demandée également du côté du traitement radiochirurgical antérieur : les choix techniques devront prendre en compte le manque de tissu cutané du côté déjà traité, ainsi que des résultats différents que pourraient donner une même technique de reconstruction sur un sein irradié d'un côté et indemne de l'autre.

La deuxième situation de choix technique est celle d'une patiente à contexte héréditaire chez laquelle vient d'être découvert un cancer du sein. Si celui-ci relève d'un traitement conservateur, il semble raisonnable de lui proposer la chirurgie conservatrice dans un premier temps, permettant ainsi d'obtenir les facteurs nécessaires aux traitements adjuvants et au pronostic (pertinence ou non du geste controlatéral selon l'importance du risque métastatique du cancer qui vient d'être découvert). La chirurgie conservatrice réalisée et les facteurs histologiques obtenus, se pose alors le problème d'intégrer la discussion du risque

héréditaire. Dans l'idéal, la stratégie après chirurgie (en particulier le fait d'en rester à un traitement conservateur) devrait être décidée avant la réalisation de la radiothérapie. Le contexte anxiogène du diagnostic récent de cancer et de sa prise en charge, les délais nécessaires pour préciser le risque génétique rendent cette solution « idéale » difficilement réalisable en pratique. Il s'agit d'une situation nouvelle dont les acteurs de la prise en charge d'un cancer du sein doivent être avertis afin d'intégrer d'emblée le contexte héréditaire voire génétique, avec ses possibles retombées sur le traitement local, dès la première discussion stratégique de prise en charge de ces patientes.

Enfin, dans une revue récente, Zacharia *et al.* [28] relèvent le fait qu'il n'y a pas d'étude s'intéressant spécifiquement aux suites et à la morbidité spécifique de la chirurgie prophylactique chez les patientes ayant déjà eu un cancer du sein. Une seule étude [18] relève des taux de complications comparables après reconstruction chez des patientes indemnes ou ayant eu un cancer avec un taux global de complications et effets secondaires de 50 % dont 70 % avaient nécessité une réintervention. À noter dans cette étude, pour les complications précoces (infection, nécrose, saignement, luxation de prothèse), un taux d'infection plus élevé (26 vs 13 %) dans le groupe des patientes ayant déjà eu un cancer, alors que les taux étaient moindres pour les autres complications. Les taux de complications tardives (coque, luxation prothèse, mauvais résultats esthétiques) sont comparables dans les deux groupes.

4. LES AUTRES MOYENS DE RÉDUCTION DU RISQUE

Schrag *et al.* ont évalué l'intérêt de plusieurs stratégies chez les patientes avec mutation en utilisant un modèle de Markov [112]. Cinq stratégies ont été prises en compte : tamoxifène 5 ans, ovariectomie, mastectomie controlatérale ou association des stratégies. Les résultats dépendent du type de mutation mais globalement pour les jeunes femmes porteuses d'une mutation, le tamoxifène permet à l'âge de 30 ans un gain de vie de 0,4 à 1,3 ans, l'ovariectomie prophylactique de 0,2 à 1,8 ans et la mastectomie controlatérale de 0,6 à 2,1 ans.

Une enquête cas témoins [59] suggère que le tamoxifène protège du cancer du sein controlatéral. L'étude compare l'utilisation du tamoxifène chez 209 femmes porteuses d'une mutation avec un cancer bilatéral par rapport à 384 femmes porteuses d'une mutation avec un cancer unilatéral : l'utilisation du tamoxifène pendant 2 à 4 ans est associée à une diminution du risque de 75 % qu'il y ait eu ovariectomie ou non.

5. CONSEQUENCES PSYCHOSOCIALES

Cf. texte sur la dimension psychologique du recours à la mastectomie prophylactique chez les personnes à risque familial d'une maladie cancéreuse, accessible sur le site de l'INCa : www.e-cancer.fr.

FEMME NON PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, À RISQUE GÉNÉTIQUE PROBABLE

RECOMMANDATIONS

Une mastectomie bilatérale peut être envisagée dans le cas où il existe une volonté d'attitude préventive de la part de la femme et une forte présomption de prédisposition génétique, notamment en cas d'antécédent personnel de cancer (accord professionnel). Compte tenu de la complexité de cette situation, la décision relève d'une approche multidisciplinaire avec au minimum le chirurgien et l'oncogénéticien impliqués dans la prise en charge de la patiente.

L'annexectomie ne doit pas être envisagée, sauf dans les cas où les cancers ovariens ont été rapportés dans la famille (accord professionnel).

ARGUMENTAIRE

FEMME NON PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, À RISQUE GÉNÉTIQUE PROBABLE

1. ESTIMATION DU RISQUE

Pour une femme dont l'histoire familiale et/ou individuelle (âge de la patiente) a justifié une analyse BRCA1/2 qui n'a pas identifié de mutation, la probabilité de mutation établie selon plusieurs modèles (Claus, BRCAPRO, BOADICEA, Manchester, Tyrer-Cuzick) peut aider à estimer la possibilité d'une prédisposition génétique, mais celle-ci reste incertaine. Des éléments comme la précocité, la multifocalité, le nombre de cas, la verticalité, ou l'association sein-ovaire, prennent toute leur valeur pour le calcul du risque individuel (expertise collective INSERM [113], recommandations de Saint-Paul-de-Vence [114]). Indépendamment de l'histoire familiale, les critères morphologiques (triple négatif, phénotype basal) peuvent aider à prévoir la probabilité de mutation en particulier pour BRCA1 et dans les familles avec un cancer du sein chez l'homme ou lorsque les antécédents sont mal connus.

Pour une femme dont l'histoire familiale n'a pas fait retenir l'analyse BRCA1/2, une méthode utilisant différents paramètres, surtout non familiaux, peut permettre d'estimer un risque de cancer du sein, tels que le modèle de Gail ou le modèle de Barlow. Il faut cependant être bien conscient que ce calcul de risque, solide pour un groupe, ne permet pas d'estimer de façon fiable un risque individuel et a peu de valeur discriminante entre les niveaux de risque [115].

2. INDICATIONS DE LA CHIRURGIE PROPHYLACTIQUE

La discussion d'une chirurgie prophylactique ne peut dans ce cas s'appuyer sur un calcul de risque précis. En dehors du cas où la femme a déjà développé un cancer du sein, la probabilité qu'elle ne soit pas porteuse de la prédisposition génétique familiale est de 50 % si elle est apparentée au premier degré, ce qui ne paraît pas être un risque « a priori » suffisant pour envisager un geste mutilant, d'autant que les tumeurs non BRCA1/2 sont peut-être moins évolutives que celles liées aux mutations [105].

3. CONCLUSION

Dans le cas d'une femme indemne non porteuse d'une mutation BRCA1/2, une chirurgie prophylactique ne peut pas s'appuyer sur un calcul de risque précis.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lynch HT, Silva E, Snyder C, Lynch JF. Hereditary breast cancer: part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes. *Breast J* 2008; 14 : 3-13
2. Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I, *et al.* BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol* 2007; 31 : 121-8
3. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, *et al.* Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 : 1138-45
4. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357 : 154-62
5. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 1329-33
6. Offit K. BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 : 1675-7
7. Begg CB, Haile RW, Borg A, *et al.* Variation of breast cancer risk among BRCA1/2 carriers. *JAMA* 2008; 299 : 194-201
8. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, *et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72 : 1117-30
9. Garcia-Etienne CA, Borgen PI. Update on the indications for nipple-sparing mastectomy. *J Support Oncol* 2006; 4 : 225-30
10. Spear SL, Carter ME, Schwarz K. Prophylactic mastectomy: indications, options, and reconstructive alternatives. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115 : 891-909
11. Torresan RZ, dos Santos CC, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol* 2005; 12 : 1037-44
12. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, *et al.* Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340 : 77-84
13. McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, *et al.* Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 : 3938-43
14. Sacchini V, Pinotti JA, Barros AC, *et al.* Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? *J Am Coll Surg* 2006; 203 : 704-14
15. Gerber B, Krause A, Reimer T, *et al.* Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg* 2003; 238 : 120-7
16. Frost MH, Slezak JM, Tran NV, *et al.* Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: the significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 7849-56
17. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, *et al.* Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): A new type of mastectomy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 96 : 47-51
18. Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, *et al.* Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 : 3335-44
19. Woerdeman LA, Hage JJ, Smeulders MJ, Rutgers EJ, van der Horst CM. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction by use of implants: an assessment of risk factors for complications and cancer control in 120 patients. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118 : 321-30
20. Crowe JP, Jr., Kim JA, Yetman R, Banbury J, Patrick RJ, Baynes D. Nipple-sparing mastectomy: technique and

- results of 54 procedures. *Arch Surg* 2004; 139 : 148-50
21. Mori H, Umeda T, Osanai T, Hata Y. Esthetic evaluation of immediate breast reconstruction after nipple-sparing or skin-sparing mastectomy. *Breast Cancer* 2005; 12 : 299-303
 22. Mustonen P, Lepisto J, Papp A, *et al.* The surgical and oncological safety of immediate breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30 : 817-23
 23. Verheyden CN. Nipple-sparing total mastectomy of large breasts: the role of tissue expansion. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101 : 1494-500
 24. Komorowski AL, Zanini V, Regolo L, Carolei A, Wysocki WM, Costa A. Necrotic complications after nipple- and areola-sparing mastectomy. *World J Surg* 2006; 30 : 1410-3
 25. Metcalfe KA, Esplen MJ, Goel V, Narod SA. Predictors of quality of life in women with a bilateral prophylactic mastectomy. *Breast J* 2005; 11 : 65-9
 26. Barton MB, West CN, Liu IL, *et al.* Complications following bilateral prophylactic mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 61-6
 27. Contant CM, Menke-Pluijmers MB, Seynaeve C, *et al.* Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HB(O)C) or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28 : 627-32
 28. Zakaria S, Degnim AC. Prophylactic mastectomy. *Surg Clin North Am* 2007; 87 : 317-31, viii
 29. Zion SM, Slezak JM, Sellers TA, *et al.* Reoperations after prophylactic mastectomy with or without implant reconstruction. *Cancer* 2003; 98 : 2152-60
 30. Fryzek JP, Holmich L, McLaughlin JK, *et al.* A nationwide study of connective tissue disease and other rheumatic conditions among Danish women with long-term cosmetic breast implantation. *Ann Epidemiol* 2007; 17 : 374-9
 31. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. Silicone breast implants and connective tissue disease: an updated review of the epidemiologic evidence. *Ann Plast Surg* 2004; 52 : 598-601
 32. Bajaj AK, Chevray PM, Chang DW. Comparison of donor-site complications and functional outcomes in free muscle-sparing TRAM flap and free DIEP flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117 : 737-46
 33. Delaporte T, Sinna R, Perol D, Garson S, Vasseur C, Delay E. Reconstruction mammaire bilatérale par lambeau myocutanéograisieux de grand dorsal (31 cas consécutifs). *Ann Chir Plast Esthet* 2006; 51 : 482-93
 34. Smith BK, Cohen BE, Biggs TM, Suber J. Simultaneous bilateral breast reconstruction using latissimus dorsi myocutaneous flaps: a retrospective review of an institutional experience. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108 : 1174-81
 35. Drazan L, Vesely J, Hyza P, *et al.* Bilateral breast reconstruction with DIEP flaps: 4 years' experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007;
 36. Gill PS, Hunt JP, Guerra AB, *et al.* A 10-year retrospective review of 758 DIEP flaps for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113 : 1153-60
 37. Guerra AB, Metzinger SE, Bidros RS, *et al.* Bilateral breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap: an experience with 280 flaps. *Ann Plast Surg* 2004; 52 : 246-52
 38. Hofer SO, Damen TH, Mureau MA, Rakhorst HA, Roche NA. A critical review of perioperative complications in 175 free deep inferior epigastric perforator flap breast reconstructions. *Ann Plast Surg* 2007; 59 : 137-42
 39. Nahabedian MY, Momen B. Lower abdominal bulge after deep inferior epigastric perforator flap (DIEP) breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2005; 54 : 124-9
 40. Mehrara BJ, Santoro TD, Arcilla E, Watson JP, Shaw WW, Da Lio AL. Complications after microvascular breast reconstruction: experience with 1195 flaps. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118 : 1100-9
 41. DellaCroce FJ, Sullivan SK. Application and refinement of the superior gluteal artery perforator free flap for bilateral simultaneous breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116 : 97-103
 42. Hamdi M, Blondeel P, Van LK, Tondu T, Monstrey S. Bilateral autogenous breast reconstruction using perforator free flaps: a single center's experience. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114 : 83-9

43. Black D, Specht M, Lee JM, *et al.* Detecting occult malignancy in prophylactic mastectomy: preoperative MRI versus sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 : 2477-84
44. Boughey JC, Khakpour N, Meric-Bernstam F, *et al.* Selective use of sentinel lymph node surgery during prophylactic mastectomy. *Cancer* 2006; 107 : 1440-7
45. Hermsen BB, van Diest PJ, Berkhof J, *et al.* Low prevalence of (pre) malignant lesions in the breast and high prevalence in the ovary and Fallopian tube in women at hereditary high risk of breast and ovarian cancer. *Int J Cancer* 2006; 119 : 1412-8
46. Soran A, Falk J, Bonaventura M, Keenan D, Ahrendt G, Johnson R. Is routine sentinel lymph node biopsy indicated in women undergoing contralateral prophylactic mastectomy? Magee-Womens Hospital experience. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 : 646-51
47. Boughey JC, Cormier JN, Xing Y, *et al.* Decision analysis to assess the efficacy of routine sentinel lymphadenectomy in patients undergoing prophylactic mastectomy. *Cancer* 2007; 110 : 2542-50
48. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, *et al.* Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346 : 1609-15
49. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, *et al.* Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 : 1475-9
50. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, *et al.* Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346 : 1616-22
51. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, *et al.* Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 7491-6
52. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, *et al.* Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 2328-35
53. Klaren HM, van't Veer LJ, van Leeuwen FE, Rookus MA. Potential for bias in studies on efficacy of prophylactic surgery for BRCA1 and BRCA2 mutation. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 : 941-7
54. Lee JS, John EM, McGuire V, *et al.* Breast and ovarian cancer in relatives of cancer patients, with and without BRCA mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 : 359-63
55. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, *et al.* Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of B. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 1331-7
56. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365 : 1687-717
57. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, *et al.* Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361 : 296-300
58. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, *et al.* Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer* 2006; 118 : 2281-4
59. Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, *et al.* Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *Lancet* 2000; 356 : 1876-81
60. Weitzel JN, Robson M, Pasini B, *et al.* A comparison of bilateral breast cancers in BRCA carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 : 1534-8
61. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 : 80-7
62. Eisinger F, Stoppa-Lyonnet D, Lasset C, *et al.* Comparison of physicians' and cancer prone women's attitudes about breast/ovarian prophylactic surgery. Results from two national surveys. *Fam Cancer* 2001; 1 : 157-62
63. Julian-Reynier CM, Bouchard LJ, Evans DG, *et al.* Women's attitudes toward preventive strategies for hereditary breast or ovarian carcinoma differ from one country to another: differences among English, French, and Canadian women. *Cancer* 2001; 92 : 959-68
64. Scheuer L, Kauff N, Robson M, *et al.* Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer

- in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002; 20 : 1260-8
65. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, *et al.* 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* 2005; 23 : 7804-10
 66. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, *et al.* Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 : 1361-7
 67. Chlebowski RT, Prentice RL. Menopausal hormone therapy in BRCA1 mutation carriers: uncertainty and caution. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 : 1341-3
 68. Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, Rubin SC, Weber B. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 1045-54
 69. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, *et al.* First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360 : 817-24
 70. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, *et al.* Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 : 272-82
 71. King MC, Wieand S, Hale K, *et al.* Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286 : 2251-6
 72. Shen Y, Costantino JP, Qin J. Tamoxifen chemoprevention treatment and time to first diagnosis of estrogen receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100 : 1448-53
 73. Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, *et al.* International variation in rates of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2008; 122 : 2017-22
 74. Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, *et al.* Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2005; 7 : R833-R843
 75. Lord SJ, Lei W, Craft P, *et al.* A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 1905-17
 76. Lee JM, Kopans DB, McMahon PM, *et al.* Breast cancer screening in BRCA1 mutation carriers: effectiveness of MR imaging--Markov Monte Carlo decision analysis. *Radiology* 2008; 246 : 763-71
 77. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148 : 671-9
 78. Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L, *et al.* Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *Breast* 2007; 16 : 367-74
 79. Warner E, Plewes DB, Hill KA, *et al.* Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292 : 1317-25
 80. Narod SA, Dube MP, Klijn J, *et al.* Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 : 1773-9
 81. Haile RW, Thomas DC, McGuire V, *et al.* BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 : 1863-70
 82. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, *et al.* Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 3831-6
 83. Dorval M, Vallee MH, Plante M, Chiquette J, Gaudet M, Simard J. Effect of the Women's Health Initiative study publication on hormone replacement therapy use among women who have undergone BRCA1/2 testing. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 : 157-60
 84. Kuhl CK, Schrading S, Weigelt S, *et al.* Management recommendations for women at increased familial risk for breast cancer: Results of a prospective

- national multimodality cohort study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008; 26 : 1500
85. Berrington de GA, Berg CD, Visvanathan K, Robson M. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 : 205-9
 86. Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 238-57
 87. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, *et al.* Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 2437-43
 88. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 83 : 384-6
 89. Shahedi K, Emanuelsson M, Wiklund F, Gronberg H. High risk of contralateral breast carcinoma in women with hereditary/familial non-BRCA1/BRCA2 breast carcinoma. *Cancer* 2006; 106 : 1237-42
 90. Tilanus-Linthorst MM, Alves C, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Eggermont AM, Brekelmans CT. Contralateral recurrence and prognostic factors in familial non-BRCA1/2-associated breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93 : 961-8
 91. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, Fabre N, Fourquet A. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 41 : 2304-11
 92. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, *et al.* A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res* 2004; 6 : R8-R17
 93. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, *et al.* Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002; 359 : 1471-7
 94. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002748
 95. Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH, Morris TJ, Virnig BA. Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: a trend toward more aggressive surgical treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 5203-9
 96. Graves KD, Peshkin BN, Halbert CH, DeMarco TA, Isaacs C, Schwartz MD. Predictors and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 104 : 321-9
 97. van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, *et al.* Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2005; 93 : 287-92
 98. Meijers-Heijboer H, Brekelmans CT, Menke-Pluymers M, *et al.* Use of genetic testing and prophylactic mastectomy and oophorectomy in women with breast or ovarian cancer from families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2003; 21 : 1675-81
 99. Metcalfe KA, Lubinski J, Ghadirian P, *et al.* Predictors of contralateral prophylactic mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26 : 1093-7
 100. Metcalfe K. Breast Cancer Prevention in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Open Medicine; Vol 1, No 3 (2007)* 2007;
 101. Montgomery LL, Tran KN, Heelan MC, *et al.* Issues of regret in women with contralateral prophylactic mastectomies. *Ann Surg Oncol* 1999; 6 : 546-52
 102. Schwartz MD, Lerman C, Brogan B, *et al.* Impact of BRCA1/BRCA2 counseling and testing on newly diagnosed breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 1823-9
 103. Weitzel JN, McCaffrey SM, Nedelcu R, MacDonald DJ, Blazer KR, Cullinane CA. Effect of genetic cancer risk assessment on surgical decisions at breast cancer diagnosis. *Arch Surg* 2003; 138 : 1323-8
 104. Rennert G, Bisland-Naggan S, Barnett-Griness O, *et al.* Clinical outcomes of

- breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2007; 357 : 115-23
105. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Hop WC, *et al.* BRCA1 mutation and young age predict fast breast cancer growth in the Dutch, United Kingdom, and Canadian magnetic resonance imaging screening trials. *Clin Cancer Res* 2007; 13 : 7357-62
106. Christophe V, Leroy T, Adenis C, Reich M, Vennin P. Transmission de l'information dans les familles à risque héréditaire de cancer du sein et de l'ovaire mutées BRCA1/2 et taux de consultation des apparentes. *Bull Cancer* 2008; 95 : 395-402
107. Stoller AJ, Corsetti RL. Newly diagnosed breast cancer patients choose bilateral mastectomy over breast-conserving surgery when testing positive for a BRCA1/2 mutation. *Am Surg* 2005; 71 : 1031-3
108. Ardern-Jones A, Kenen R, Eeles R. Too much, too soon? Patients and health professionals' views concerning the impact of genetic testing at the time of breast cancer diagnosis in women under the age of 40. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005; 14 : 272-81
109. Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, *et al.* Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007. *Cancer* 2008; 113 : 2627-37
110. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, *et al.* American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 5091-7
111. Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, *et al.* Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 4275-86
112. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000; 283 : 617-24
113. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, *et al.* Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Bull Cancer* 2004; 91 : 219-37
114. Recommandations pour la Pratique Clinique : Saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein » [online]. 10/2007. Available: URL: <http://www.cours-saint-paul.fr/10/recommandations/texte-integral.pdf>
115. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail *et al.* model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 : 358-66

ANNEXE 1. GROUPE DE TRAVAIL

Groupe de rédaction

Sylvia Giard, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille (coordonnateur)
Pascal Pujol, oncogénéticien, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier
Philippe Vennin, oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille
Jean-Pierre Lefranc, chirurgien, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP), Paris
François Eisinger, oncogénéticien, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Catherine Noguès, oncogénéticienne, Centre René Huguenin, Saint-Cloud
Nicole Tubiana-Mathieu, oncologue médical, Hôpital Dupuytren, Limoges
Anne Lesur, oncologue médical, Centre Alexis Vautrin, Nancy
Richard Villet, chirurgien, Clinique Hartmann, Neuilly-sur-Seine

Les membres du groupe de travail ont effectué une déclaration afin d'identifier les conflits d'intérêts potentiels. Aucun membre du groupe de travail n'a déclaré d'intérêt majeur (définition des intérêts disponible dans le document « grille de dépistage des conflits d'intérêts » de l'Institut national du cancer, www.e-cancer.fr).

Groupe de relecture

Yan Ansquer, gynécologue-obstétricien, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris
Frédéric Bretagnol chirurgien, Hôpital Beaujon (AP-HP), Clichy
Antoine Brouquet, chirurgien, Hôpital Ambroise Paré (AP-HP), Boulogne-Billancourt
Bruno Buecher, gastroentérologue, Hôpital Georges Pompidou (AP-HP), Paris
Olivier Chabre, endocrinologue, Hôpital Michallon, Grenoble
Bruno Carnaille, chirurgien, Hôpital Claude Huriez, Lille
Chrystelle Colas, généticienne, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP), Paris
Nidal Dehni, chirurgien, Hôpital la Cavale Blanche, Brest
Pascal Hammel, gastroentérologue, Hôpital Beaujon (AP-HP), Clichy
Medhi Karoui, chirurgien, Hôpital Henri Mondor (AP-HP), Créteil
Sylvain Kirzin, chirurgien, Hôpital Purpan, Toulouse
Jean-Louis Kraimps, chirurgien, Hôpital la Milettrie, Poitiers
Eric Leblanc, chirurgien, Centre Oscar Lambret, Lille
Jean-Yves Mabrut, chirurgien, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon
Christophe Mariette, chirurgien, Hôpital Huriez, Lille
Guillaume Meurette, chirurgien, Hôpital Hôtel Dieu, Nantes
Philippe Morice, chirurgien, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Patricia Niccoli-Sire, endocrinologue, Hôpital de la Timone, Marseille
Yann Parc, chirurgien, Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), Paris
Frédérique Penault-Llorca, anatomopathologiste, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Jean-Louis Peix, chirurgien, Hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite
Marc Pocard, chirurgien, Hôpital Lariboisière (AP-HP), Paris
Michel Prudhomme, chirurgien, Hôpital Caremeau, Nîmes
Pierre Saltel, psychiatre, Centre Léon Bérard, Lyon

Jean Christophe Saurin, gastroentérologue, Hôpital Lyon sud, Pierre-Bénite
Jacques Simard, Université Laval, Centre de recherche, Quebec

Coordination du groupe de travail

Jean-Pierre Lefranc, chirurgien, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (AP-HP), Paris

Frédérique Nowak, responsable de la mission anatomopathologie et génétique, Direction de la qualité des soins, Institut National du Cancer

Lise Bosquet, responsable des méthodologistes et des documentalistes, département des recommandations, Institut National du Cancer

Valérie Mazeau-Woynar, responsable du département des recommandations, Institut National du Cancer

ANNEXE 2. NOMBRE DE TESTS D'ONCOGÉNÉTIQUE PRESCRIT ENTRE 2003 ET 2008.

CAS INDEX						
Nombre de prescriptions	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total cas index	3976	4738	6518	7045	8343	8740
BRCA	2088	2904	3458	3829	4574	5461
MMR	587	781	1018	957	955	937
APC	140	139	183	311	308	340
RET	303	195	185	215	170	137
APPARENTÉS						
Nombre de prescriptions	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total apparentés	1701	3035	2833	3886	3639	4003
BRCA	703	1284	1296	2011	1861	2163
MMR	308	441	690	806	745	806
APC	142	241	132	257	230	261
RET	131	109	119	162	112	143



52, avenue André Morizet
92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
Fax : +33 (1) 41 10 50 20
www.e-cancer.fr



Édité par l'Institut National du Cancer
Conception/Réalisation : Institut National du Cancer
Tous droits réservés – Siren : 185 512 777
Impression : Comelli

Ce document est téléchargeable gratuitement sur
www.e-cancer.fr



Institut National du Cancer
Département des recommandations
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
Pour tout contact : publications@institutcancer.fr
